

Université de Montréal

Utilisation d'agrafes chirurgicales dans le suivi de tumeurs hépatiques appliquée à des traitements de radiochirurgie stéréotaxique par CyberKnife

par
Léonie Petitclerc

Département de physique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)
en physique

Août, 2015

© Léonie Petitclerc, 2015.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Utilisation d'agrafes chirurgicales dans le suivi de tumeurs hépatiques appliquée à des traitements de radiochirurgie stéréotaxique par CyberKnife

présenté par :

Léonie Petitclerc

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Nicole Saint-Louis,	président-rapporteur
Jean-François Carrier,	directeur de recherche
Stéphane Bedwani,	membre du jury

Mémoire accepté le : 17/11/2015

RÉSUMÉ

Des avancements récents dans le domaine de la radiothérapie stéréotaxique permettent à un nombre grandissant de patients de recevoir un traitement non-invasif pour le cancer du foie. L'une des méthodes utilisées consiste à suivre le mouvement de la tumeur à l'aide de marqueurs radio-opaques insérés dans le foie grâce au système de suivi de l'appareil de traitement CyberKnife. Or, l'insertion de ces marqueurs est parfois trop invasive pour certains patients souffrant de maladie du foie avancée. Ces patients ont souvent un historique de chirurgie qui permet d'utiliser les agrafes chirurgicales déjà présentes dans leur foie dans le but de suivre leur tumeur. Cette nouvelle approche au traitement des tumeurs du foie est investiguée dans cette étude afin d'en déterminer les paramètres optimaux pour une meilleure pratique thérapeutique. L'expérimentation sur fantôme anthropomorphe a permis de conclure que le contraste des agrafes dans leur milieu augmente lors de l'augmentation des paramètres d'imagerie (kilo-voltage et milliampérage de l'appareil de radiographie). D'autre part, l'erreur commise par le système CyberKnife dans l'identification des agrafes pour le suivi a été mesurée comme étant supérieure à celle sur l'emplacement des marqueurs radiologiques de platine (environ 1 mm contre moins de 1 mm). Cette erreur est considérée comme acceptable dans le contexte de ce type de traitement particulier. Enfin, une analyse gamma de l'impact dosimétrique du suivi par agrafes a montré qu'il était approximativement équivalent à celui par marqueurs de platine. De ces observations on conclue que le traitement des tumeurs du foie avec suivi des agrafes chirurgicales est valide et peut être amélioré suivant certaines recommandations cliniques.

Mots clés : Cancer, foie, CyberKnife, agrafes chirurgicales

ABSTRACT

Recent progress in stereotactic body radiation therapy allows an ever larger number of people to receive non-invasive treatment for liver cancer. One of the methods that were developed involves tracking the tumor's movements, using radio-opaque markers which are inserted into the liver of the patient, with the help of the tracking system of the CyberKnife. However, the insertion of these markers is sometimes too invasive for patients with poor liver condition. These patients often have a history of surgery which allows the tracking of surgical clips that are already present in the liver as a surrogate for the tumor. This new approach to treating liver cancer is investigated in the present study in order to identify the optimal parameters for a better practice of this therapy. An anthropomorphic phantom experiment lead to the conclusion that the clip contrast in the tissue increases with an increase of the two imaging parameters (kV and mA of the x-ray tube). In addition, the error that was made on the identification of the position of clips by the CyberKnife system was measured as being slightly superior to the error on platinum marker positions (approximately 1 mm vs less than 1 mm). This error is considered acceptable in the context of this particular type of treatment. Finally, a gamma analysis of the dosimetric impact of clip tracking shows that it is approximately equivalent to that of platinum marker tracking. From these observations, we conclude that the treatment of liver tumors using surgical clips is valid and can be improved following this study's clinical recommendations.

Keywords: cancer, liver, CyberKnife, surgical clips

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	v
ABSTRACT	vii
TABLE DES MATIÈRES	ix
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES FIGURES	xiii
LISTE DES SIGLES	xv
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
1.1 Le cancer du foie	1
1.2 Possibilités et limites du traitement du foie par radiothérapie	2
1.3 Les marqueurs radiologiques	4
1.4 Objectifs du projet	4
1.5 Structure du mémoire	5
CHAPITRE 2 : NOTIONS THÉORIQUES	7
2.1 Traitements du cancer du foie	7
2.2 Bases de la radiothérapie	9
2.2.1 La dose	9
2.2.2 Le fractionnement	10
2.2.3 La planification de traitement	11
2.2.4 Amélioration des méthodes en radiothérapie et SBRT	13
2.2.5 Gestion du mouvement des tumeurs	15
2.3 Le suivi en temps réel en radiothérapie	18
2.3.1 Place en SBRT	18
2.3.2 Les marqueurs radiologiques	18

2.3.3	L'imagerie par radiographie	19
2.4	Le foie en radiothérapie	22
2.4.1	Particularités des tumeurs du foie	22
2.4.2	Traitements utilisés au CHUM	24
2.5	Utilisation d'agrafes comme marqueurs	26
2.5.1	Historique	26
2.5.2	Comparaison avec les marqueurs d'or ou de platine	28
CHAPITRE 3 :	MÉTHODOLOGIE	31
3.1	Contraste des agrafes	31
3.2	Erreur sur le positionnement des agrafes	33
3.3	Étude dosimétrique	34
CHAPITRE 4 :	RÉSULTATS ET DISCUSSION	39
4.1	Visibilité et contraste	39
4.2	Positionnement des agrafes	44
4.3	Suivi du mouvement et dosimétrie	46
4.4	Limitations de l'étude	48
CHAPITRE 5 :	CONCLUSION	51
5.1	Recommandations	51
5.2	Travaux futurs	52
BIBLIOGRAPHIE		55

LISTE DES TABLEAUX

2.I	Résultats des trois principales études ayant décrit le mouvement des tumeurs du foie. Toutes les longueurs sont en millimètres.	24
3.I	Dimensions des différentes agrafes utilisées au cours de cette étude. Les mesures ont été prises sur des agrafes fermées.	31
4.I	Erreurs sur le positionnement du centre de masse des agrafes et marqueurs pour six patients sélectionnés.	44

LISTE DES FIGURES

2.1	Exemples de courbes de survie cellulaire en fonction de la dose administrée et effet de la fractionnement.	10
2.2	Exemple de plan de traitement simple pour tumeur de l'abdomen.	12
2.3	Illustration de la différence entre la méthode "PTV" conventionnelle et la méthode SBRT.	15
2.4	Exemple de plan de traitement de SBRT pour le foie.	16
2.5	Spectre générique d'un tube à rayons-X.	20
2.6	Coefficients d'atténuation massique de différents matériaux pertinents à cette étude.	21
2.7	Éléments de la salle de traitement du CyberKnife	27
3.1	Schéma du déroulement de l'étude du contraste des agrafes.	32
3.2	Schéma du déroulement de l'étude de l'erreur sur le positionnement des agrafes.	35
3.3	Schéma du déroulement de l'étude dosimétrique.	37
4.1	Exemple d'images du fantôme prises en salle de traitement	40
4.2	Exemple d'images de patients avec agrafes chirurgicales prises en salle de traitement	41
4.3	Courbes de contraste en fonction des paramètres d'imagerie	42
4.4	Exemple des variations dans l'estimation de la position des agrafes	46
4.5	Résultats des analyses gamma	47

LISTE DES SIGLES

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
AP	Antérieur-postérieur
CC	Cranio-caudal
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CT	Computed Tomography (tomodensitométrie)
CTV	Clinical Target Volume
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph (Radiographies reconstruites par ordinateur)
GD	Gauche-droite
GTV	Gross Target Volume
HCC	Hepatocellular Carcinoma (carcinome hépatocellulaire)
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy (radiothérapie guidée par l'image)
MV	Mégavolt
OAR	Organe à risque
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy (radiothérapie stéréotaxique)
PTV	Planning Target Volume
TEP	Tomographie par émission de positrons

CHAPITRE 1

INTRODUCTION

1.1 Le cancer du foie

Au Canada, le cancer du foie est l'un des types de cancer dont l'incidence augmente le plus rapidement [1]. Il existe différents types de cancers primaires du foie mais il s'agit aussi d'un site courant de métastases provenant d'autres sites (comme le cancer colorectal, par exemple). Un des facteurs de risque importants de ce cancer est la présence d'une maladie hépatique préexistante (hépatite, infections) et il est souvent précédé d'une cirrhose ou d'autres complications qui limitent sa fonction utile.

Le cancer et les métastases du foie sont typiquement traités par des méthodes chirurgicales qui consistent à retirer la ou les tumeurs ou à effectuer une transplantation de l'organe. Ces interventions sont cependant intrusives et comportent un certain taux de complications. Une grande portion des patients n'est pas admissible pour les types de traitement traditionnels car ils nécessitent une fonction hépatique normale ou faiblement réduite. Ceci exclue bon nombre de patients dont la maladie est accompagnée d'autres complications au niveau du foie. De plus, environ 70% des patients qui sont traités par résection de la tumeur voient une résurgence subséquente du cancer dans les 5 ans [2]. L'option de transplantation du foie est peu accessible à cause de l'offre très limitée de donneurs et comprend aussi d'importants risques pour la survie du patient.

Il résulte de ces problématiques que le cancer du foie est accompagné d'un pronostic défavorable : au Canada, le taux de survie après cinq ans des patients affectés par cette maladie est de 20% [1]. Bien qu'il s'agisse d'une maladie plutôt rare : le cancer du foie représente 2,2% des cas de cancers en Amérique du Nord, il représente cependant 4,5% des cas de mortalité reliés au cancer [3].

Les risques et problèmes associés avec le traitement du cancer et des métastases du foie ont motivé la création de méthodes de traitement alternatives permettant de compléter ou de remplacer la résection du site tumoral. C'est dans cette optique que l'option du traitement par la radiothérapie a été envisagée pour ce site anatomique. Ce traitement comporte cependant des

défis tels que sa mise en application ne s'est concrétisée que récemment dans la pratique clinique et il ne reste utilisé qu'en dernier recours.

1.2 Possibilités et limites du traitement du foie par radiothérapie

La raison principale qui a d'abord freiné le développement du traitement du foie par radiothérapie réside dans sa sensibilité naturelle à la radiation. En effet, si le volume entier du foie est irradié suivant un fractionnement conventionnel, la dose moyenne est limitée à environ 30 Gy pour éviter des complications. Il s'agit d'une basse dose qui empêche d'atteindre des niveaux thérapeutiques et ainsi limite la probabilité de contrôle de la maladie. Le foie a cependant la particularité d'être composé de sous-unités fonctionnant en parallèle, faisant en sorte qu'il peut supporter des doses élevées si elles sont concentrées dans de petits volumes. La radiothérapie du foie est donc possible si elle respecte des recommandations telles qu'une dose moyenne maximale reçue par le tissu sain et un volume minimal dont la dose se retrouve en-dessous d'une certaine limite [4]. Ceci fait en sorte que le tissu sain doit être épargné à un niveau que seules les technologies les plus récentes de radiothérapie conformationnelle permettent d'atteindre.

De plus, à cause de son positionnement dans le corps à proximité du diaphragme, du cœur et du système digestif, le foie est un organe relativement mobile. Ainsi, le traitement par radiothérapie des tumeurs du foie doit en tenir compte et souvent faire appel aux diverses stratégies de gestion du mouvement qui ont été développées dans les années récentes suivant les avancées des techniques d'IGRT (image-guided radiation therapy, ou radiothérapie guidée par l'image) et de SBRT (stereotactic body radiation therapy, ou radiothérapie stéréotaxique). Ces méthodes sont mises de l'avant dans des cas où le mouvement de la tumeur excède 5 mm, alors que dans le foie celui-ci atteint souvent une amplitude de l'échelle du centimètre [5].

Les lésions du foie comportent aussi le désavantage d'offrir un très faible contraste avec le tissu sain environnant sur les images de tomodensitométrie (CT). Ces images sont utilisées dans la planification de traitement pour effectuer un plan dosimétrique et pour évaluer l'emplacement et le déplacement des différents organes environnants. Ainsi, des méthodes particulières doivent être utilisées dans l'identification et la délimitation de la tumeur. Des images de CT sont effectuées avec l'injection d'un produit de contraste, qui, selon le type de tumeur, la fait appa-

raître plus claire ou plus sombre selon que le milieu est en phase artérielle ou veineuse durant l'assimilation du produit. Des images à l'inspiration et à l'expiration permettent d'identifier l'amplitude du mouvement effectué et des images 4D (incluant la dimension temporelle) aident à la description du mouvement. Cette méthode est limitée par des fenêtres de temps relativement courtes pour profiter de l'effet de contraste du produit sur la tumeur et apportent parfois une amélioration sous-optimale qui ne permet pas une bonne délimitation de la lésion [6].

Une stratégie additionnelle qui est adoptée pour la description du mouvement de la tumeur consiste en l'implantation de grains composés d'un métal noble ayant un numéro atomique élevé, comme l'or ou le platine, à proximité de la tumeur. Ceux-ci sont bien visibles sur les images radiographiques et permettent une description du mouvement en quatre dimensions ainsi qu'un suivi en temps réel si nécessaire. Cette technique comporte aussi ses limitations. Entre autres, les grains forment des artefacts sur les images de tomodensitométrie qui rendent plus difficile l'identification des structures et la dosimétrie durant la planification de traitement. De plus, certains facteurs sont susceptibles de limiter la distance par rapport à la tumeur où il est possible d'effectuer l'implantation. Il n'est en effet pas recommandé d'insérer les marqueurs à l'intérieur de la tumeur pour éviter la contamination du tissu sain par des cellules cancéreuses et certains sites peuvent être difficiles d'accès pour une aiguille utilisée dans ce type de procédure. Or, il a été démontré que la qualité du suivi des tumeurs dépendait de la distance entre le marqueur et la tumeur, et était optimal lorsque cette distance était réduite.[7]

Ainsi, la radiothérapie des tumeurs du foie a dû attendre de nombreuses innovations dans le domaine de la radiothérapie conformationnelle afin de permettre d'administrer la dose nécessaire à la tumeur pour assurer son élimination et éviter sa résurgence tout en évitant des doses nocives aux tissus environnants.

La radiochirurgie stéréotaxique, combinée à des méthodes d'imagerie 4D et des stratégies de gestion du mouvement et de visualisation de la tumeur, a contribué à améliorer le pronostic des patients de cancer du foie qui subissent de la radiothérapie [8] [9].

1.3 Les marqueurs radiologiques

L'implantation des grains d'or ou de platine nécessite une intervention intrusive, et l'état de santé ou d'avancement de la maladie du patient ne permet pas toujours de l'effectuer. Dans ces cas particuliers où la gestion du mouvement de la tumeur est nécessaire mais qu'une intervention d'implantation de marqueurs est impossible, on doit alors trouver un autre marqueur qui puisse permettre le suivi du mouvement. Ces patients ayant souvent un historique de chirurgie du foie, l'utilisation d'agrafes chirurgicales déjà présentes semble donc une alternative viable pour rendre possible le traitement.

En pratique, cependant, certains problèmes peuvent survenir dans l'utilisation de ces marqueurs. Les agrafes chirurgicales sont généralement composées de titane, un métal au numéro atomique de 22, soit beaucoup plus bas que dans le cas de l'or ($Z=79$) ou du platine ($Z=78$). Comme l'atténuation d'un matériau telle que visualisée sur des images radiographiques dépend fortement de cette caractéristique, il en découle que les agrafes offrent un contraste moins important et seront donc moins visibles que des marqueurs radiographiques implantés. De plus, alors que les grains marqueurs sont implantés dans le but d'un suivi de la tumeur, donc à proximité de l'emplacement de la maladie, les agrafes, elles, sont utilisées sans égard au suivi et risquent de se trouver dans une région plus éloignée de la tumeur et de bénéficier d'une corrélation moins importante avec son mouvement.

1.4 Objectifs du projet

Le suivi des agrafes chirurgicales comme marqueurs dans le traitement des cas de cancer du foie est une méthode déjà employée au CHUM pour des cas où toute autre forme de traitement doit être écartée à cause de l'état de santé du patient. Nous disposons cependant de l'avantage que dans ces rares cas, les patients ont souvent un historique de chirurgie qui nous permet d'envisager ce traitement. Cette méthode en est à ses balbutiements et il est nécessaire de la mettre à l'épreuve en comparant les performances des agrafes à celles des grains d'or/platine. Nous voulons aussi optimiser les paramètres d'imagerie et de traitement pour permettre une pratique plus sécuritaire et plus uniforme. L'objectif ultime est d'émettre des recommandations en ce qui concerne la décision de traitement pour un patient et les bonnes méthodes à suivre le cas

échéant.

Pour ce faire, notre méthode est séparée en trois sections principales. La première section consiste en une étude sur fantôme radiologique qui a pour objectif de décrire le comportement du contraste des agrafes en fonction des paramètres d'imagerie utilisés. La seconde section est une étude rétrospective sur des patients ayant déjà été traités par cette méthode. Elle permettra de déterminer l'erreur sur l'identification de la position des agrafes sur les images prises durant les traitements. Ces erreurs pourront ensuite être comparées aux erreurs faites sur le positionnement des marqueurs radiologiques de platine utilisés dans des cas plus typiques. Enfin, une étude dosimétrique par films sur un second fantôme a pour but de déterminer l'impact de l'utilisation d'agrafes chirurgicales comme marqueurs sur la distribution de dose résultante dans le fantôme. Cet impact peut être mesuré et comparé à celui résultant de l'utilisation de marqueurs de platine. Toutes ces démarches nous mèneront à conclure sur la validité et l'efficacité du traitement des tumeurs du foie en utilisant des agrafes chirurgicales de titane comme marqueurs radiologiques pour le suivi du mouvement.

1.5 Structure du mémoire

Suite à cette introduction, le chapitre 2 de ce mémoire présente les notions théoriques pertinentes décrivant le contexte de cette étude. On y présente une introduction à la radiothérapie et aux méthodes spéciales utilisées au cours de notre expérimentation. on y retrouve aussi une présentation de l'imagerie par radiographie et des divers paramètres qui affectent la qualité de l'image. Le tout permettra de comprendre les enjeux entourant la méthode de traitement particulière qui est au coeur de ce mémoire.

La suite du mémoire est organisée suivant approximativement la structure d'un article scientifique. Le chapitre 3 est une présentation de la méthodologie détaillée utilisée pour les différentes sections de l'expérimentation. Les installations qui ont été nécessaires pour les expériences sont décrites ainsi que les étapes de leur fonctionnement.

Le chapitre 4 compile les résultats obtenus suite aux différentes étapes expérimentales du projet. On y retrouve aussi une discussion de ces résultats, permettant d'analyser leur signification et de les nuancer selon les connaissances antérieures.

Enfin, le chapitre 5 offre une conclusion à cette étude, permettant de synthétiser les résultats obtenus. On y retrouve une appréciation de la validité et de l'efficacité de la méthode de traitement étudiée ainsi qu'une liste de recommandations à suivre pour une bonne pratique de la SBRT en utilisant les agrafes chirurgicales comme marqueurs.

CHAPITRE 2

NOTIONS THÉORIQUES

La radiothérapie et l'imagerie médicale sont généralement considérées comme des branches distinctes de la physique, c'est pourquoi les connaissances générales sur le sujet sont souvent limitées. Ce chapitre aura pour but de mettre le lecteur en contexte pour mieux comprendre les enjeux de cette expérience et les méthodes qui ont été utilisées. On y présente d'abord une introduction générale à la radiothérapie, puis on cible plus particulièrement la SBRT et le suivi de marqueurs en temps réel pour en venir finalement au type de traitement qui nous intéresse : le traitement de tumeurs du foie par CyberKnife en utilisant des agrafes chirurgicales comme marqueurs. Durant ce développement, on discutera aussi de l'imagerie par radiographie, de la place qu'elle prend dans ce type de traitement et des paramètres qui affecteront l'image obtenue.

2.1 Traitements du cancer du foie

Le foie est le site de plusieurs types de cancers primaires dont le plus répandu est le carcinome hépatocellulaire (HCC, Hepatocellular Carcinoma), qui s'attaque aux cellules du foie, les hépatocytes. Celui-ci est responsable de près de 72% des cancers primaires du foie au Canada [1]. Il s'agit d'un des types de cancers dont les facteurs de risque sont les mieux connus [10], dans la grande majorité des cas, il est précédé de cirrhose[11], qui peut être due à un nombre de maladies chroniques du foie. Entre autres, les hépatites B et C comptent pour plus de la moitié des cas de HCC dans les pays développés[1]. L'un des meilleurs moyens de réduction des cas de cancers du foie est donc la prévention de ces infections ainsi que des comportements à risque comme l'alcoolisme et l'obésité. Le cancer du foie est associé à un taux de survie après cinq ans de 20%, il s'agit donc d'un type de cancer particulièrement complexe à traiter et éradiquer. Il existe cependant plusieurs méthodes de traitement possibles qui permettent d'augmenter les taux de survie chez les patients atteints. Le foie est aussi le site de plusieurs types de métastases, provenant en particulier du cancer colorectal.

La chirurgie, incluant la résection de la tumeur et la transplantation du foie, est consid-

érée comme étant la meilleure méthode de traitement du cancer du foie ainsi que la seule voie de traitement curative (les autres traitements sont palliatifs)[1]. La résection de la tumeur demande cependant une bonne fonction hépatique et, considérant la prépondérance de la maladie chronique du foie chez les patients de HCC, n'est disponible que pour 5-10% des patients atteints. Elle est de plus associée à des taux de résurgence du cancer hépatique d'environ 70% [11]. Pour sa part, la transplantation du foie a le potentiel de traiter non seulement le cancer, mais aussi la cirrhose sous-jacente, son accessibilité est cependant limitée par le peu de dons d'organe disponibles.

Il existe des méthodes permettant l'ablation de la tumeur sans chirurgie majeure. Celles-ci incluent l'ablation par radiofréquences ainsi que l'ablation chimique. L'ablation par radiofréquence consiste à insérer une sonde émettrice d'ondes radio qui sont appliquées sur la tumeur afin d'augmenter sa température à des niveaux léthaux pour les cellules. L'ablation chimique est effectuée en injectant un composé chimique, par exemple l'éthanol, dans la tumeur de manière à induire sa nécrose. Ces méthodes offrent de bons résultats pour des petites tumeurs de moins de 2 cm, cependant l'efficacité de l'ablation chimique pour de plus grandes tumeurs décroît rapidement. Les techniques d'ablation ne sont pas recommandées pour des tumeurs de grande taille[11].

Les agents chimiothérapeutiques étaient jusqu'à récemment inefficaces dans le traitement du cancer du foie, et les patients souffrant de cette maladie supportent mal leur utilisation. Des études récentes ont cependant permis de démontrer l'efficacité d'un agent en particulier, le sorafenib, qui peut être utilisé sur des types de cancer plus agressifs que ceux qui peuvent subir une ablation. Ce médicament est associé avec une augmentation du taux de survie d'environ 2 à 3 mois[12].

Enfin, la radiothérapie prend graduellement sa place dans le milieu du traitement du cancer du foie. Depuis quelques années, plusieurs études ont été publiées vantant une amélioration des taux de survie des patients[13][14][9][15]. La radiothérapie est utilisée en dernier recours lorsque les autres méthodes de traitement doivent être écartées pour des raisons de santé ou lorsqu'elles n'ont pas été efficaces. Traditionnellement, la radiothérapie n'était pas utilisée sur le foie à cause de sa grande sensibilité à la radiation. Cependant, les nouvelles techniques de thérapie, en particulier la SBRT, qui sera abordée plus en profondeur dans ce mémoire, permet-

tent maintenant d'épargner les tissus sains du foie à des niveaux suffisants.

2.2 Bases de la radiothérapie

Le traitement par radiation consiste en l'élimination sélective des tissus tumoraux tout en épargnant le plus possible les tissus sains. Pour ce faire, une dose de radiation est prescrite au volume de la tumeur et séparée en plusieurs fractions de traitement. Des champs de photons ou d'électrons sont utilisés pour déposer cette dose. Ces faisceaux proviennent d'accélérateurs linéaires qui peuvent se présenter sous différents types et qui peuvent créer des champs de multiples formes pour se conformer à la tumeur. Le traitement doit être très précis et exact afin d'éviter des complications ou même la mort des tissus normaux ainsi que la résurgence de la maladie.

2.2.1 La dose

Par dose de radiation on entend une quantité d'énergie déposée sous forme d'ionisation dans le milieu. Les électrons éjectés par les photons ou ceux provenant directement de l'accélérateur créent des bris à l'ADN des cellules. Lorsque les bris deviennent trop importants pour être réparés, il peut se produire des mutations ou la mort de la cellule. C'est par ce mécanisme que les tumeurs sont éliminées. Cependant, la mutation des cellules apporte aussi un risque de l'apparition d'un cancer. Le physicien médical en radiothérapie doit donc s'assurer que les risques associés au traitement n'excèdent pas ses bénéfices [16].

De manière à favoriser la mort des cellules tumorales, on utilise plusieurs points d'entrée pour les champs de radiation afin de concentrer la dose déposée dans la tumeur. Les cellules tumorales ont aussi l'avantage d'avoir une réponse biologique plus rapide à la radiation que les tissus normaux (dans la plupart des cas). Ceci fait en sorte qu'en fractionnant la dose de manière judicieuse il est possible d'obtenir un effet beaucoup plus destructeur sur la tumeur que sur les organes environnants [17].

Différents organes ont différentes tolérances à la radiation à cause de leurs réponses particulières. Certains sont donc classés comme organes à risque (OAR) et sont associés à des doses maximales et des volumes maximaux pouvant recevoir une certaine dose. Le foie, en particulier,

a une sensibilité importante à la radiation [4].

2.2.2 Le fractionnement

Le fractionnement de la dose de radiation permet de tenir compte et d'utiliser avantageusement les différentes réponses des tissus sains et des tumeurs à la radiation. Comme il a été mentionné plus tôt, les tumeurs ont une réponse plus rapide que les tissus sains à la radiation, c'est-à-dire qu'à basse dose, plus de cellules tumorales seront tuées que de cellules saines. Ceci est illustré à la figure 2.1.

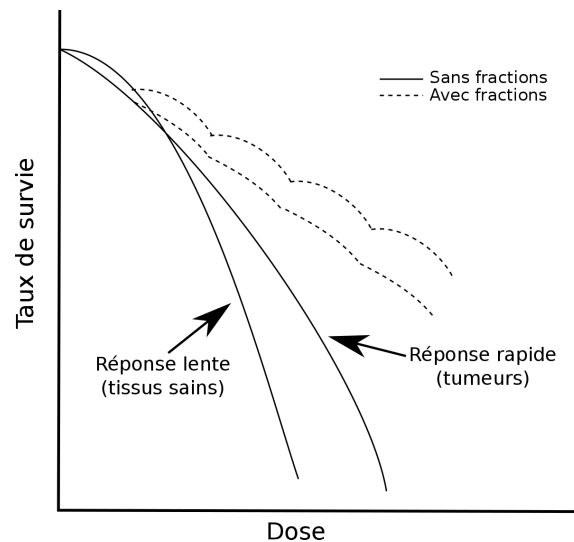


Figure 2.1 : Exemples de courbes de survie cellulaire en fonction de la dose administrée et effet de la fractionnement.

Il est à noter que certains types de tumeurs ne suivent pas cette tendance, en effet, certaines d'entre elles ont une réponse lente (les tumeurs de la prostate, en particulier) mais, ces types de tumeurs ne seront pas pertinents à la discussion présente sur le cancer du foie. On constate que, à plus haute dose, la mort cellulaire des tissus sains sera plus rapide que celle des tissus tumoraux. Le fractionnement de la dose permet d'éviter ceci. En effet, en laissant passer du temps entre deux fractions de dose, on laisse le temps aux processus de mort cellulaire et de régénération des tissus. Par la suite, lors d'une nouvelle administration de dose, on retrouvera les effets à basse dose qui avantagent les tissus sains. Il est possible de recommencer ce processus à plusieurs reprises. Ceci aura deux effets : une diminution des effets néfastes de la radiation sur les tissus

sains et une augmentation de la différence de survie entre les tissus sains et les tumeurs. Ainsi, avec un fractionnement judicieux, il est possible de maximiser la mort des cellules tumorales tout en minimisant la mort des cellules saines.

Le fractionnement standard en radiothérapie est de 2 Gy/fraction (une fraction par jour) jusqu'à la dose prescrite par le médecin. Toute dose/fraction plus basse correspond à un hyperfractionnement (plus de fractions) et une plus grande dose/fraction est un hypofractionnement (moins de fractions). La dose totale administrée dans ces différents cas pourrait être la même, mais ses effets biologiques seront différents.[17]

2.2.3 La planification de traitement

Pour chaque patient en radiothérapie un plan de traitement personnalisé doit être créé. Celui-ci tiendra compte de tous les facteurs de risque du patient, de l'avancement de la maladie, de la présence d'organes à risque, etc. Traditionnellement, plusieurs points d'entrée étaient sélectionnés et des champs étaient prévus, avec un cache ou un collimateur permettant d'épouser les contours de la tumeur. De plus en plus cette étape ne se fait plus à la main mais a plutôt été informatisée. Le physicien, le médecin ou le dosimétriste dessine les contours de la tumeur et des organes à risque et précise les paramètres à atteindre pour le traitement (doses maximales aux organes). Un algorithme itératif créera ensuite un traitement personnalisé et optimisé qui répond à ces critères [16]. Ce processus laisse la place à des modifications de l'utilisateur afin par exemple de réduire encore plus les doses aux tissus sains ou de réduire le temps de traitement. Un exemple de plan de traitement, incluant les contours des organes à risque et de la tumeur, se trouve à la figure 2.2. On y observe deux champs de traitement, qui se croisent au site de la tumeur et dont les points d'entrée se situent à l'avant du patient (haut de l'image). Ces champs créent des motifs de dose représentés par les nombreuses courbes pleines dans l'image, qui sont des courbes isodoses. Celles-ci regroupent les points recevant un certain pourcentage de la dose maximale et tous les points le long de chaque courbe reçoivent la même dose. Les lignes hachurées pointées par la flèche 1 montrent la tumeur ainsi que les marges d'erreurs prévues autour de celle-ci et qui doivent aussi être traitées. La flèche 2 pointe vers un des organes à risque, ici la moelle épinière, qui est particulièrement sensible à la radiation et qui doit donc éviter une dose trop élevée.



Figure 2.2 : Un exemple de plan de traitement visant une tumeur de l'abdomen. Les lignes pleines correspondent aux isodoses en pourcentage de la dose de prescription. Les lignes hachurées sont les contours de la tumeur et des organes à risque [18]. La région délimitée en 1 représente la tumeur, la région 2 est un organe à risque (ici, la moelle épinière) et le 3 représente les courbes isodoses, de valeurs de dose diverses.

En radiothérapie conventionnelle, on s'assure de cibler l'entièreté de la maladie en ajoutant des marges de traitement autour de l'étendue visible de la tumeur. Tout ce qui se trouve à l'intérieur de ces marges sera traité avec la dose de prescription. Les marges de traitement sont définies en termes de volumes à traiter. Le CTV, ou clinical target volume, correspond au volume de la tumeur visible sur les images obtenues à l'étape de planification de traitement. Le GTV, ou gross target volume, inclue une marge de sécurité, en général de 5 mm, dans toutes les directions. Celle-ci tient compte de l'étendue microscopique de la maladie autour de la tumeur qui est inconnue mais qui doit aussi être traitée. Enfin, le PTV ou planning target volume comprend une marge supplémentaire pour tenir compte des incertitudes dans le positionnement du patient et dans l'administration du traitement. Il comprend aussi des marges anisotropiques qui correspondent au mouvement de la tumeur, le cas échéant [16].

Tout traitement de radiothérapie doit aussi tenir compte des organes à risque qui se trouvent à proximité du site à traiter. Plusieurs organes ont une sensibilité particulière à la radiation et chacun est accompagné de recommandations quant aux volumes pouvant recevoir certaines doses limites. Ainsi, par exemple, si le plan de traitement doit passer à proximité de la moelle épinière, on doit ajouter des contraintes de dose dans la planification du traitement qui limitent les risques de pathologie associée à la radiation.

2.2.4 Amélioration des méthodes en radiothérapie et SBRT

La radiothérapie traditionnelle ne comprenait pas les outils nécessaires pour traiter le cancer du foie, cependant, avec le développement de l'IGRT et par après de la SBRT, les méthodes de traitement se sont raffinées de manière à ce qu'elle puissent atteindre une conformité de dose assez importante [19]. D'abord, la radiothérapie guidée par l'image nous permet depuis plusieurs années de cibler avec plus de précision les tumeurs. Cette méthode générale est maintenant la norme en radiothérapie et consiste à utiliser différents modes d'imagerie à toutes les étapes du traitement et de la planification. Elle inclut l'utilisation de CT ou d'autres types d'imagerie volumétrique comme la TEP (tomographie par émission de positrons) ou l'imagerie par résonance magnétique pour la planification de traitement avec précision. Puis des images sont faites durant le traitement pour réduire le plus possible les marges d'erreur. Ainsi, différentes solutions sont utilisées, comme la radiographie 2D traditionnelle, la radiographie à énergie MV (méga-volt), qui utilise comme source l'accélérateur linéaire lui-même, le CT "Cone Beam", qui utilise un champ de photons conique pour imager le volume, etc [16]. Ces méthodes doivent être mises à profit lorsque le traitement est effectué par SBRT, ou radiothérapie stéréotaxique. Celle-ci se démarque par un nombre de fractions de traitement réduit, donc des doses plus importantes pour chaque traitement, ainsi qu'un traitement hautement conformationnel qui inclut des gradients de dose importants autour de la tumeur, tel que montré à la figure 2.4. Le but de ce type de traitement est d'effectivement réséquer la tumeur par la radiation. Il va ainsi de soi qu'un tel traitement nécessite une grande précision et certitude sur la position de la tumeur et des organes à risque du patient. L'une des méthodes utilisées pour s'assurer de suivre en temps réel les mouvements de la tumeur, par exemple dus à la respiration, est celles du suivi de marqueurs radiologiques. Ces marqueurs, habituellement des fins grains d'or ou de platine, sont insérés à proximité de la

tumeur dans le patient et des images orthogonales bidimensionnelles sont utilisées pour en faire le suivi. Ceci est fait dans les cas où, comme pour le foie, les tumeurs elles-mêmes n'apparaissent pas de manière satisfaisante sur les radiographies [16].

Comme il a été mentionné précédemment, une différence entre la SBRT et la radiothérapie conventionnelle est son type de fractionnement. La SBRT est associée à un important hypofractionnement, c'est-à-dire que la tumeur est traitée en peu de fractions et avec des doses élevées. Ceci permet de donner des doses importantes à la tumeur afin de ne pas laisser place à sa régénération et ainsi la tuer plus rapidement. Dans ce cas il faut cependant apporter plus d'attention aux tissus environnants, afin de rester dans un régime de basse dose qui limite les effets néfastes de la radiation. C'est pourquoi la SBRT a aussi comme particularité une haute conformité de la dose sur le site de la tumeur. Au CHUM, le fractionnement standard pour le traitement du foie au CyberKnife est de 45 Gy en 3 fractions ou 50 Gy en 5 fractions. Cela peut cependant varier d'un patient à l'autre, par exemple pour tenir compte des organes à risque environnants.

La SBRT diffère aussi de la radiothérapie conventionnelle en ce qui concerne les marges d'erreur qui sont ajoutées autour de la tumeur pour le traitement. En radiothérapie conventionnelle, on traite un volume étendu, le PTV, qui regroupe la tumeur, une marge d'erreur isotropique tenant compte de différents facteurs et une marge qui comprend le mouvement de la tumeur. Pour un cancer qui se retrouve dans un organe mobile comme le foie, ceci résulte en un grand volume à couvrir, puisque toute la trajectoire de la tumeur (qui peut dépasser le centimètre d'amplitude) devra être recouverte. Ainsi, un volume important des tissus sains est traité à la dose de prescription, ce qui apporte beaucoup de risques de complications, en particulier considérant les doses considérables données à chaque fraction. La différence avec la SBRT est illustrée à la figure 2.3. En SBRT, en particulier au CyberKnife, on crée un PTV qui n'inclue pas la trajectoire de la tumeur. En effet, on planifie le traitement comme si la tumeur était statique, puis c'est avec des méthodes de gestion du mouvement que l'on suit son mouvement tout au long du traitement. Ainsi, le résultat est un GTV (tumeur et maladie microscopique) entouré d'un PTV qui inclue une marge uniforme de 5 mm pour tenir compte des incertitudes associées au traitement. De cette manière, un plus petit volume du foie sain est irradié à haute dose.

La figure 2.4 montre les différences importantes entre les plans de traitement de radiothérapie traditionnels et ceux que l'on retrouve en radiothérapie stéréotaxique. Il s'agit d'une image tirée

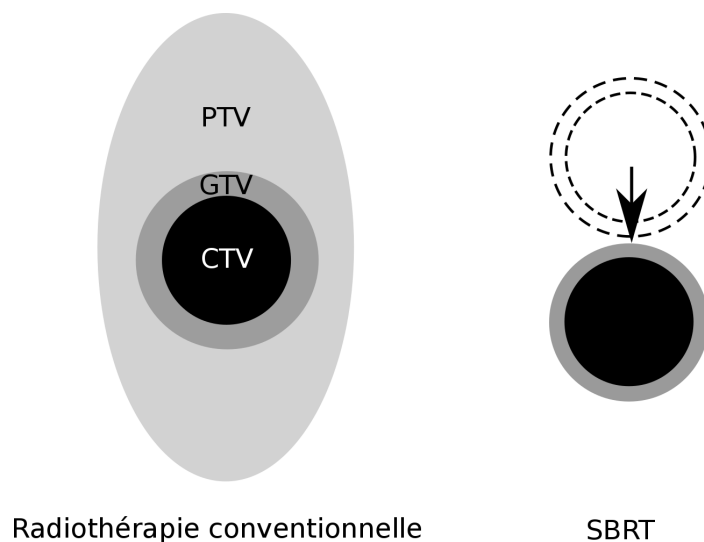


Figure 2.3 : Illustration de la différence entre la méthode “PTV” conventionnelle et la méthode SBRT.

d’un traitement du cancer du foie au CyberKnife qui a été effectué au CHUM. Ici, le GTV est identifié en orange et le PTV en rouge. Les courbes (épaisses) verte, jaune et rose représentent des contours d’isodoses. On constate que la distribution de dose est beaucoup plus conforme à la forme de la tumeur que dans un cas traditionnel. Par exemple, la dose de prescription, en vert, concorde presque à perfection avec le PTV. On voit aussi les organes à risque qui ont été identifiés. Le foie lui-même est entouré en cyan et doit être considéré comme un organe à risque à cause de sa haute sensibilité à la radiation. De petites sections du foie peuvent cependant recevoir une plus grande dose de radiation sans être un danger pour la fonction hépatique. Les côtes sont aussi identifiées, car les fractures radio-induites y sont fréquentes. Enfin, en vert très pale (difficile à visualiser sur l’image) on retrouve la moelle épinière. Il s’agit d’un organe très radiosensible et il est donc souvent identifié sur les plans de traitement, même si la tumeur ne se trouve pas à proximité.

2.2.5 Gestion du mouvement des tumeurs

Le mouvement des organes internes, en particulier dû à la respiration, peut compliquer le traitement par radiothérapie. Si le mouvement n’est pas pris en compte, le plan de traitement sera effectué sur une image à une position unique de la tumeur. Lorsque celle-ci se déplacera

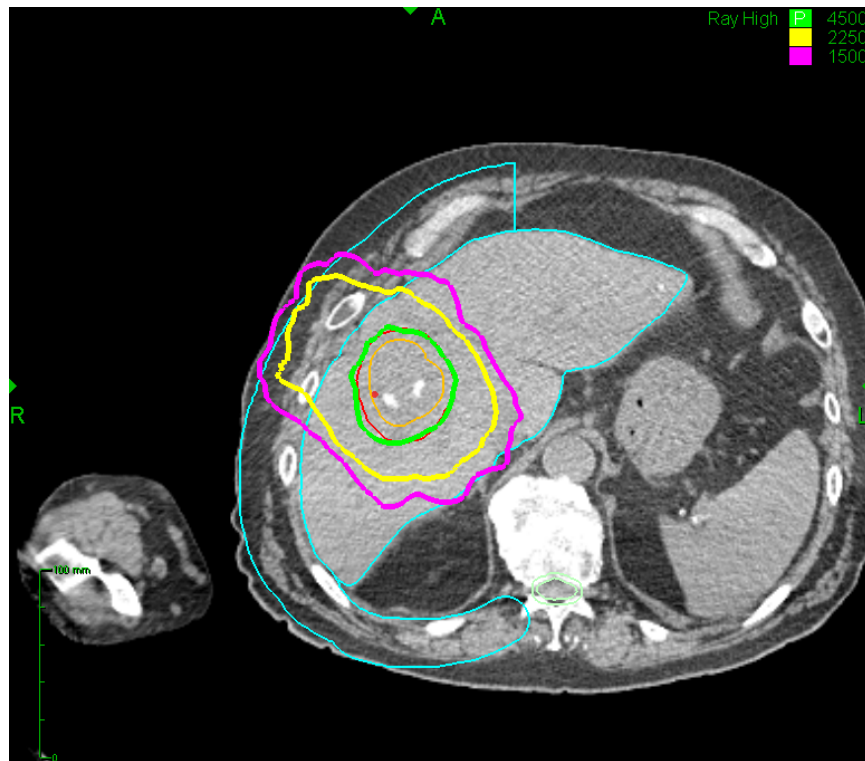


Figure 2.4 : Exemple de plan de traitement en radiochirurgie stéréotaxique du foie au CyberKnife. Cette image est tirée d'un traitement effectué au CHUM.

au cours du traitement, elle risque de se retrouver partiellement ou complètement à l'extérieur du champ de radiation et ainsi la dose totale donnée à la tumeur sera diminuée et celle donnée aux tissus sains sera dangereusement élevée. Il est donc primordial, pour certains organes, de tenir compte du mouvement de la tumeur lors de la planification de traitement. Les différentes méthodes pour tenir compte du mouvement de la respiration en radiothérapie ont été examinées dans un rapport largement accepté et utilisé de l'American Association of Physicists in Medicine (AAPM) [20]. Les recommandations de ce rapport concernent principalement les tumeurs des poumons ou des organes de l'abdomen, incluant le foie.

La gestion du mouvement de respiration concerne d'abord l'imagerie et la planification de traitement, qui peuvent être affectées de manière significative par celui-ci. En radiothérapie conventionnelle, on tient compte du mouvement en estimant à l'aide des images obtenues l'étendue du mouvement de la tumeur et en ajoutant des marges adéquates à traiter autour du volume. Il s'agit d'une méthode sous-optimale pour plusieurs raisons. D'abord, il est évident que de cette

manière, comme tout le volume compris dans les marges est irradié, les tissus sains compris dans le volume seront fortement touchés par la radiation et risquent d'importantes complications. De plus, les méthodes d'imagerie conventionnelle montrent souvent des artefacts associés au mouvement des organes lors de la prise d'image. Ainsi, il est non seulement difficile d'évaluer les marges à ajouter pour tenir compte du mouvement, mais aussi le plan est effectué sur une image qui peut être déformée de la réalité, et peut ainsi entraîner des erreurs.

La radiothérapie moderne comprend de nombreuses méthodes permettant de tenir compte du mouvement de manière plus judicieuse lors de la planification et du traitement lui-même. Elles se classent selon les catégories suivantes : méthodes incluant le mouvement, méthodes de gating respiratoire, méthodes avec respiration retenue, méthodes de respiration peu profonde avec compression abdominale et méthodes de suivi en temps réel.

Les méthodes incluant le mouvement permettent d'obtenir des images représentatives de la trajectoire de la tumeur. Elles peuvent résulter en une image moyenne du volume sur toute la respiration, ce qui aura pour effet d'introduire un flou dans l'image mais permet de connaître l'étendue complète du mouvement. Elles peuvent d'autre part montrer deux ou plusieurs phases de la respiration afin d'évaluer l'étendue du mouvement tout en ayant pour résultat des images en théorie sans artefacts.

On entend par gating respiratoire la sélection d'une phase unique de la respiration pour effectuer l'image. Ces techniques consistent à faire l'acquisition d'une trace respiratoire du patient et ne permettent le traitement que dans une fenêtre limitée où la position de la tumeur est connue et son mouvement est minimal. Le plus souvent, ceci se produit dans la phase d'expiration. Des marqueurs extérieurs (fixés sur la poitrine du patient, par exemple) ou des marqueurs radiologiques implantés dans l'organe servent à obtenir le signal analysé. Le tout est automatisé, ce qui peut occasionner des erreurs, par exemple si la respiration du patient est irrégulière.

Les méthodes de respiration peu profonde et de respiration retenue sont utilisées pour diminuer ou même arrêter temporairement le mouvement de respiration afin de permettre le traitement. Certaines consistent par exemple à contrôler le débit d'air dans les poumons du patient pour obtenir une trace respiratoire plus reproductible. D'autres reposent uniquement sur des commandes vocales données au patient pour le guider et lui permettre de retenir sa respiration au bon moment.

2.3 Le suivi en temps réel en radiothérapie

Les méthodes de suivi en temps réel sont les plus pertinentes à la discussion présente et sont présentées dans cette section.

2.3.1 Place en SBRT

La radiochirurgie stéréotaxique permet d'atteindre une haute précision et d'importants gradients de dose. Conséquemment, il est nécessaire de connaître avec une grande certitude la position de la tumeur en tout temps du traitement. C'est ainsi qu'interviennent les méthodes de suivi en temps réel, qui permettent de suivre le mouvement et d'adapter le traitement en conséquence. Dans le cas du CyberKnife, ce suivi peut être fait sur des marqueurs radiologiques ou la tumeur elle-même, si elle est suffisamment visible (dans les poumons, par exemple). L'accélérateur se déplace selon ce mouvement pour cibler la tumeur peu importe son emplacement. Ces méthodes ont comme avantages de réduire les marges d'erreur nécessaires au traitement ainsi que de permettre au patient de respirer librement tout au long du traitement [21].

2.3.2 Les marqueurs radiologiques

La méthode de suivi en temps réel utilisée pour les cas de cancer du foie au CyberKnife est celle du suivi des marqueurs radiologiques. Ceux-ci sont implantés chirurgicalement à l'aide d'une aiguille à proximité de la tumeur. Il s'agit normalement de grains cylindriques de longueurs pouvant aller jusqu'à 5 mm faits d'un matériau radio-opaque, en l'occurrence l'or ou le platine. Ces marqueurs font office de remplacement pour la tumeur elle-même, qui n'est généralement pas visible sur des radiographies. On considère donc que tout mouvement des marqueurs est corrélé à celui de la tumeur.

La méthode de suivi en temps réel fait usage de ces marqueurs en plus de marqueurs externes, des lumières LED apposées sur le patient et suivies par une caméra. La position des marqueurs internes est donnée par les radiographies orthogonales du volume, qui sont effectuées à une fréquence (variable) d'une par plusieurs secondes durant le traitement. Ce sont les marqueurs externes qui sont suivis à une fréquence d'environ 30 Hz qui permettront de calculer la position en tout temps. Pour ce faire, un modèle de corrélation entre le mouvement des mar-

queurs externes et des marqueurs internes est calculé, ce qui permettra de connaître la position interne de la tumeur en relation avec la position des marqueurs externes. Ce modèle se base sur des images prises à huit points équidistants du cycle respiratoire pour établir une correspondance entre les positions des marqueurs externes et internes. Le modèle est mis à jour continuellement durant le traitement et est donc conçu pour s'adapter rapidement à des changements dans le rythme de la respiration du patient [21]. Au cours du traitement, les radiographies sont prises à des moments prédéterminés ; avant chaque mouvement du bras robotisé afin de connaître la position vers laquelle déplacer le bras et avant chaque mise en marche de l'accélérateur pour le traitement afin de s'assurer de l'emplacement de la tumeur à ce moment. Chacune de ces images est ajoutée au modèle de corrélation. Si l'appareil échoue à identifier correctement les marqueurs sur l'image, une nouvelle acquisition est faite.

2.3.3 L'imagerie par radiographie

La production de rayons-X dans un tube radiographique commence par l'émission d'électrons de la cathode. Ils sont ensuite accélérés avant de frapper une cible (l'anode), en général faite de tungstène, ce qui permet l'émission de rayons-X par rayonnement de freinage (bremsstrahlung) ainsi que par collisions. Ces collisions éjectent des électrons des basses couches électroniques des atomes, ce qui provoque une cascade des électrons des couches plus élevées, émettant ainsi des photons à des énergies précises, les énergies caractéristiques. Le spectre d'émission d'un tube à rayons-X est par la suite filtré, à l'aide d'une couche d'un métal dont la nature peut varier, afin de retirer une partie des photons de basse énergie, qui pourraient être absorbés par le patient sans contribuer à l'image. Il en résulte un spectre dont l'allure générale est donnée à la figure 2.5.

En traversant le patient, les photons sont atténués suivant les coefficients d'atténuation variables des tissus et des os, ce qui permet d'obtenir un contraste entre ces différentes régions. Les coefficients d'atténuation sont déterminés par la section efficace d'interaction des photons dans différents milieux. La section efficace totale d'interaction est le résultat de la somme des sections efficaces correspondant aux trois interactions pouvant survenir dans le corps humain aux énergies utilisées pour l'imagerie : l'effet photoélectrique, l'effet Compton et la création de paires. Dans le régime d'énergies qui est ici concerné, les effets Compton et photoélectrique dominent.

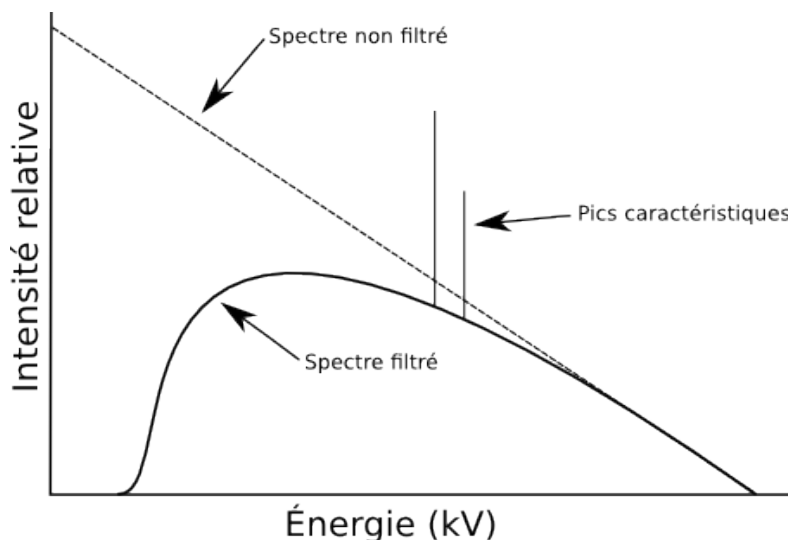


Figure 2.5 : Exemple d'un spectre générique d'un tube à rayons-X. On y retrouve la forme du spectre de bremsstrahlung avant et après la filtration ainsi que les pics associés aux énergies caractéristiques de l'anode.

Le contraste est relié à la différence du nombre de photons qui traversent un milieu plutôt qu'un autre. Le nombre de photons qui traverse le milieu est donné par l'équation suivante :

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2.1)$$

où I_0 est l'intensité initiale du champ de photons, μ est le coefficient d'atténuation et x est la distance parcourue à travers le milieu. Cette équation est adéquate pour une énergie donnée des photons et pour un milieu homogène, mais peut être généralisée pour un milieu hétérogène et un spectre de photons en entrée. Comme le contraste est une différence entre les résultats de cette équation pour différents milieux (os, tissus mous, etc.), on peut constater sa dépendance sur le spectre d'atténuation du milieu, représenté ici par μ . En fait, pour deux milieux homogènes de même épaisseur, le contraste sera entièrement déterminé par l'atténuation respective de ces milieux.

La figure 2.6 montre le comportement des coefficients d'atténuation massique de trois milieux, les tissus mous, les os et le titane, en fonction de l'énergie des photons qui les traversent. On constate qu'en s'approchant des plus hautes énergies d'imagerie (environ 100-150 kV), les valeurs des coefficients d'atténuation tendent toutes à se rapprocher. Pour cette raison, le con-

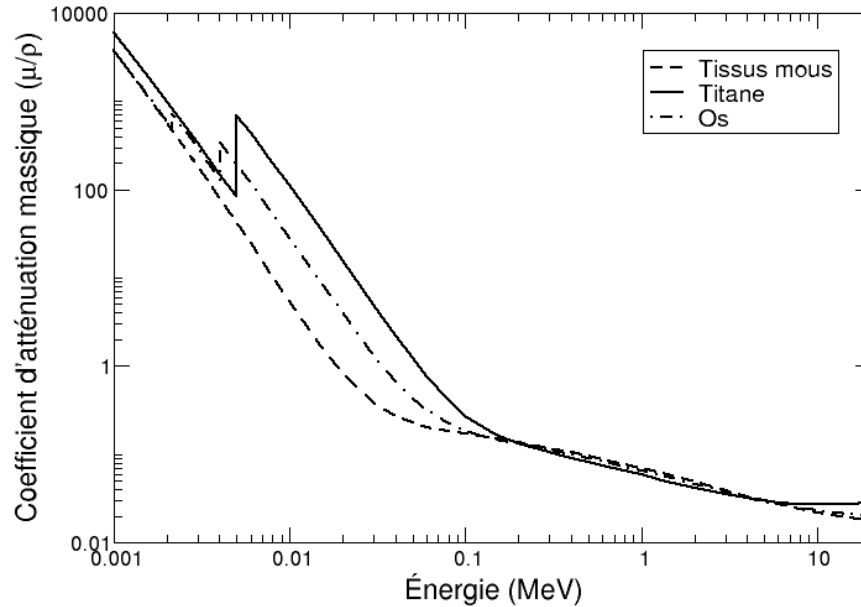


Figure 2.6 : Coefficients d'atténuation massique de différents matériaux pertinents à cette étude.

traste entre des photons de haute énergie traversant ces milieux est généralement plus bas que ceux à plus basse énergie. Le comportement réel du contraste peut par contre être difficile à prévoir car il provient de la contribution totale du spectre des photons entrants à toutes les énergies.

Pour récapituler, donc, les photons de haute énergie résultent en principe en un contraste réduit, ainsi, pour augmenter le contraste de l'image, on peut diminuer l'énergie des photons. Cependant, des photons de trop basse énergie ne traverseraient pas le patient en entier et donc ne participeraient pas non plus au contraste, en plus de déposer de la dose à l'intérieur du patient. Il faut donc un compromis entre ces valeurs pour un contraste maximal.

Enfin, à la sortie du patient, l'image est captée par un détecteur au sélénium amorphe et est numérisée. Les pixels de ces détecteurs atteignent maintenant des tailles bien en-dessous du millimètre, ce qui résulte en une excellente résolution des images.

Deux paramètres d'imagerie peuvent être ajustés sur ces systèmes, chacun avec leur im-

particulier. Le mAs, ou milliampère-seconde, contrôle l'ampérage du tube et le temps d'exposition. Ensemble, ils affectent le flux de photons émis par la source. Un plus grand flux de photons permet d'obtenir un meilleur rapport signal à bruit. Une valeur élevée du mAs résulte donc en une meilleure qualité d'image, cependant elle est aussi associée à une augmentation de la dose de radiation donnée au patient. Le kV, ou kilovoltage, représente la différence de potentiel utilisée pour l'accélération des électrons dans le tube. En augmentant le kV, on augmente l'énergie maximale des photons résultants. Ainsi, un plus grand kV équivaut à une plus grande pénétration des photons mais aussi à une diminution du contraste entre les tissus. Les tissus mous absorbent les photons de basse énergie de manière préférentielle, ainsi en diminuant le kV, on obtient une augmentation de la dose de radiation au patient. Il s'agit donc de faire un compromis efficace entre la qualité de l'image (contraste et bruit) et la dose que reçoit le patient [22].

Au CyberKnife, on trouve deux tubes à rayons-X, fixés au plafond et orientés à 90° l'un de l'autre ($\pm 45^\circ$). Les détecteurs se trouvent au sol, sous la table de traitement. Ces images permettent d'identifier les marqueurs radiologiques implantés dans le patient tout au long du traitement, à intervalles de plusieurs secondes. Par la suite, la position en 3 dimensions des marqueurs peut être reconstruite.

2.4 Le foie en radiothérapie

2.4.1 Particularités des tumeurs du foie

Comme il a été mentionné précédemment, le traitement du cancer du foie par radiothérapie peut s'avérer complexe à cause des spécificités de l'organe et des tumeurs qui s'y retrouvent. Les difficultés liées à la sensibilité du foie à la radiation ainsi qu'au manque de contraste inhérent des tumeurs sur les images radiographiques ont été examinées à la section 1.2. Il a aussi été mentionné que les mouvements du foie étaient un obstacle à la pratique de la radiothérapie sur ce site de la maladie. Ces différents mouvements seront décrits plus en détail dans la section suivante.

2.4.1.1 Mouvements des tumeurs du foie

La position du foie dans l'abdomen en fait un organe particulièrement mobile. Il se trouve directement adjacent au diaphragme, ce qui fait en sorte qu'il est affecté par les mouvements de la respiration. Il s'étend jusqu'à la proximité du coeur, dont le battement peut aussi induire des mouvements. De plus, comme il est entouré de l'estomac et des autres organes de la digestion, les mouvements de péristaltisme risquent aussi de l'affecter. Ceci induit des mouvements tridimensionnels complexes du foie et éventuellement des tumeurs qui s'y retrouvent. La précision et la spécificité du traitement peuvent être améliorées en décrivant les caractéristiques de ces mouvements.

Certaines études ont été menées sur le sujet, utilisant diverses méthodes d'imagerie dépendante du temps. Kitamura *et al.* [5] ont utilisé la fluoroscopie dans leur étude du mouvement tridimensionnel des tumeurs de foie, sur 20 patients chez qui un grain d'or a été implanté à proximité du site de la tumeur. En utilisant un ensemble de quatre fluoroscopes diagnostiques, ils ont pu extraire les composantes cranio-caudale (CC), antérieure-postérieure (AP) et gauche-droite (GD) du mouvement des marqueurs. Cette expérience avait aussi pour but d'étudier l'effet possible de certains facteurs cliniques (cirrhose, volume de la tumeur, historique de chirurgie, etc.) sur la trajectoire des tumeurs. Le mouvement a été décrit directement en plus d'être analysé en effectuant une transformée de Fourier sur le signal permettant d'en extraire les fréquences dominantes.

Il a ainsi été démontré que le mouvement des tumeurs du foie est dominé par la respiration. En effet, un pic a été extrait des transformées de Fourier du mouvement des tumeurs pour chaque patient et il a été déterminé que le pic principal correspondait à une fréquence équivalente à une période d'environ 3 à 4 secondes, consistant avec le rythme habituel de la respiration. Suivait le mouvement induit par les battements du coeur, à une fréquence approchant 1 Hz, qui a été identifié dans près de la moitié des patients. La composante du mouvement dû au coeur était de 2 mm en moyenne et s'est trouvée à affecter uniquement les directions AP et CC, et ce pour la majorité des patients montrant une tumeur au lobe gauche du foie.

Le mouvement moyen des tumeurs observées est montré au tableau 2.I. Il a été conclu que les tumeurs du lobe droit montraient un plus grand déplacement dans les directions GD et AP

que celles du lobe gauche. La cirrhose du foie affecte le mouvement de la tumeur en augmentant les déplacements dans les directions AP et GD. Un historique d'hépatectomie partielle résulte quant à lui en un mouvement plus faible dans les directions AP et GD. Enfin, la forme des trajectoires a été investiguée afin de détecter l'ampleur de leur hystérésis. Celle-ci était de 1 mm en moyenne et ne dépassait 1 mm que chez 20% des patients.

Beddar *et al.* [23] a étudié le mouvement des tumeurs du foie de 8 patients à l'aide du CT-4D et Kirilova *et al.* [24], a utilisé deux plans d'IRM-ciné se croisant à l'isocentre de la tumeur pour analyser le mouvement chez 36 patients. Leurs résultats sont résumés au tableau 2.I.

Tableau 2.I : Résultats des trois principales études ayant décrit le mouvement des tumeurs du foie. Toutes les longueurs sont en millimètres.

	Kitamura <i>et al.</i> (Fluoroscopie)	Beddar <i>et al.</i> (CT-4D)	Kirilova <i>et al.</i> (IRM-ciné)
GD	4 ± 4	2,5	7,5
AP	5 ± 3	4,5	10,1
CC	9 ± 5	10,2	15,5

2.4.2 Traitements utilisés au CHUM

2.4.2.1 Planification

Au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le traitement des cas de cancer du foie par radiothérapie se fait à l'aide d'un appareil nommé CyberKnife, dont la description est faite à la section suivante. Plusieurs étapes de planification doivent cependant être effectuées avant de recourir à ce traitement.

Les patients passent tout d'abord par un scanner CT afin d'imager leur anatomie et leur tumeur. Plusieurs images doivent être prises afin d'obtenir le maximum d'informations sur le site à traiter. Ces images sont faites pour le patient en position de traitement, c'est à dire couché sur le dos, avec les bras posés au-dessus de la tête. Afin de conserver cette position et la rendre plus reproductible, on utilise un sac de billes en plastique sur lequel le patient est positionné, puis le sac est vidé de son air afin de garder la forme exacte du patient et il est réutilisé à chaque fraction de traitement pour limiter les variations dans la position. On ajoute aussi une couche

de plastique sous vide sur l'abdomen du patient pour effectuer une compression qui limite les déplacements du foie.

On effectue un CT sur le patient en respiration bloquée afin de connaître l'anatomie de manière exacte et sans artefacts de mouvement. Ces images sont prises pour une région comprenant le foie mais aussi qui, en direction supérieure, s'étendent jusqu'au diaphragme (environ 5 cm au-dessus du foie) et dans la direction inférieure jusqu'aux reins (en incluant la pointe inférieure du foie). On fait aussi une étude CT-4D plus ciblée sur le foie lui-même. Ce type d'examen résulte en plusieurs ensembles d'images représentant différentes phases de la respiration du patient. Ces images sont en fait acquises sur plusieurs cycles de respiration et ainsi correspondent à une moyenne de la position de l'anatomie pour chacune des phases. Cet examen permet de connaître le mouvement de la tumeur en trois dimensions au long de la respiration du patient et d'adapter le traitement en conséquence. Si on souhaite traiter un patient en utilisant des marqueurs (agrafes ou autres) on utilise aussi ces images afin de déterminer quels marqueurs bougent en synchronie avec la tumeur. Enfin, si nécessaire (si la tumeur est peu visible sur les images CT), on effectue un examen CT avec un agent de contraste, ce qui permet de visualiser et de délimiter la tumeur. Si le patient ne peut supporter l'utilisation d'agents de contraste ou si les images résultantes ne montrent toujours pas assez de contraste pour délimiter la tumeur, une étude d'IRM peut aussi être menée, car elle offre un bien meilleur contraste entre les tissus.

Par la suite, des radiographies artificielles (DRR ou Digitally Reconstructed Radiographs) sont obtenues des images CT. Les données du CT de planification sont utilisées pour reconstruire une projection selon un angle donné de manière à imiter l'image qui serait obtenue par une radiographie conventionnelle avec certains paramètres d'imagerie. Ceci permet de déterminer la position des agrafes par rapport à la tumeur, car des marqueurs plus rapprochés de la tumeur résultent en un meilleur suivi [25]. Elles permettent aussi de déterminer si certaines agrafes sont situées dans une ligne de vision passant par la colonne vertébrale, ce qui diminuerait grandement leur visibilité.

On peut par la suite effectuer un plan de traitement sur les images du patient. Toutes ces étapes nous permettent ensuite de passer au test en salle. Pour un patient traité avec suivi des agrafes, cette étape est nécessaire afin de connaître le comportement des marqueurs dans le contexte des images en salle et constater la capacité du système à les suivre correctement. Les

meilleurs marqueurs identifiés lors de la planification de traitement sont mis à l'épreuve : ils doivent apparaître visiblement sur les images radiographiques et permettre un bon suivi. De nouvelles recommandations ainsi que des précisions concernant le test en salle seront aussi obtenues suite à cette étude.

2.4.2.2 CyberKnife

Le CyberKnife est un appareil de traitement stéréotaxique robotisé composé d'un accélérateur linéaire compact monté sur un bras robotisé à 6 degrés de liberté (voir figure 2.7). Il permet des traitements dans une multitude de configurations de champs de différentes tailles pour un plan d'une grande conformité. Dans le cas du traitement du cancer du foie, il apporte l'avantage d'une technologie de pointe de gestion du mouvement respiratoire de la tumeur. Il permet en effet le suivi en temps réel de la trace respiratoire du patient, telle qu'enregistrée par une caméra suivant le mouvement de trois marqueurs déposés sur la poitrine pendant le traitement (système Synchrony). À ceci s'ajoute aussi le suivi de marqueurs internes, qui, dans le cas du foie, sont des grains d'or ou de platine implantés dans la région de la tumeur. Ce suivi est effectué à l'aide du système d'imagerie en salle qui consiste en une paire d'appareils de radiographie plans fixes disposés à 90 degrés l'un de l'autre au plafond de la salle, avec les détecteurs encastrés dans le plancher sous la table de traitement. Le mouvement tridimensionnel des marqueurs peut être calculé par le système en comparant les deux images radiographiques obtenues à des DRR. Le système du CyberKnife peut identifier les marqueurs prédéterminés sur les images en salle, et, en calculant leur déplacement par rapport au plan de traitement, ajuster au fur et à mesure du traitement la position de l'accélérateur [26].

2.5 Utilisation d'agrafes comme marqueurs

2.5.1 Historique

Les agrafes chirurgicales ont déjà été utilisées au CHUM dans un contexte de suivi des tumeurs du foie tel que décrit ici. Il s'agit cependant de cas extraordinaires pour lesquels toutes les autres voies de traitement étaient éliminées. Il est donc nécessaire d'évaluer et d'optimiser cette méthode de traitement avant d'en faire une utilisation plus courante.

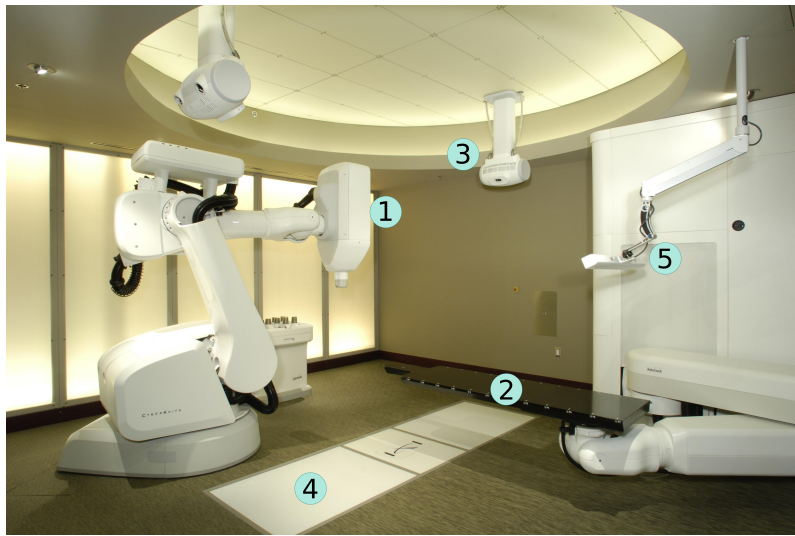


Figure 2.7 : Salle de traitement du système CyberKnife. On y retrouve l'accélérateur (1), la table de traitement où le patient sera allongé (2), les tubes radiographiques (3), les détecteurs radiographiques (4) et la caméra du système Synchrony (5) qui suit le mouvement des marqueurs externes appliqués sur le patient. (©Accuray Inc.)

Les agrafes en titane ont déjà été évaluées comme marqueurs radiologiques, quoique dans des contextes différents de celui du suivi du mouvement en SBRT. Différentes études se sont plutôt penchées sur leur utilité dans le positionnement des patients précédant leur traitement, principalement dans le cas des cancers du sein et de la prostate. Ces sites de maladie diffèrent de la région de l'abdomen dans leurs caractéristiques radiologiques mais peuvent tout de même nous permettre de tracer des comparaisons avec les agrafes implantées dans le foie.

Les résultats de ces expériences sont variés. Deux études ont montré que l'imagerie bidimensionnelle traditionnelle des agrafes, comme celle effectuée au CyberKnife, n'était pas optimale et que d'autres types de situation étaient préférables, par exemple l'imagerie volumétrique ou l'utilisation d'agrafes faites d'un autre matériau (le tantale, dans ce cas-ci) [27] [28]. Ceci était dû au fait que le titane a une visibilité relativement basse dans ce type d'images. Une de ces deux études a montré qu'avec un ajustement adéquat du fenêtrage de l'image, la plupart des agrafes de taille moyenne et grande pouvaient être identifiées sur l'image, malgré que l'imagerie 3D obtienne de meilleurs résultats. L'autre étude a trouvé que les agrafes de petite et moyenne taille ne pouvaient parfois pas être identifiées à cause de leur orientation ou de leur position relative

aux os ou au médiastin.

Cependant, certaines études ont obtenu des résultats plus encourageants en ce qui concerne l'usage de ces agrafes comme marqueurs. Celles-ci ont montré que l'utilisation des agrafes leur permettait de réduire les marges d'erreurs qui sont normalement incluses autour du volume cible de la tumeur dans la planification de traitement de quelques millimètres [29] [30] [31]. Il est notable que l'une de ces études portait sur la région de la prostate, qui comprend des os épais (hanches et têtes fémorales) et les agrafes ont tout de même été identifiées avec succès. Ceci peut laisser croire que l'utilisation de ces agrafes pourrait aussi être avantageuse dans les cas de foie, où les seuls obstacles osseux sont les côtes et la colonne vertébrale.

Ces études nous mènent à conclure que l'utilisation des agrafes chirurgicales comme marqueurs pourrait être indiquée dans le foie, en suivant additionnellement les recommandations présentées dans ce mémoire.

2.5.2 Comparaison avec les marqueurs d'or ou de platine

Le choix des agrafes chirurgicales comme marqueurs est pratique dans le cas de patients qui ont un historique de chirurgie, mais bien que celles-ci soient visibles sur des images radiographiques du foie, plusieurs de leurs caractéristiques les différencient des marqueurs traditionnels en or ou en platine. Ces derniers sont faits pour être imagés de manière efficace et précise par le système d'imagerie, ils ont donc des caractéristiques propices à cet effet. En effet, ces marqueurs sont d'abord composés de matériaux à haut numéro atomique ($Z=78$ pour le platine et $Z=79$ pour l'or) et haute densité, de manière à apparaître visiblement sur les images grâce à leur atténuation nettement supérieure au milieu environnant. Ils sont aussi de très petite taille (une longueur de moins de 5 mm) afin d'approximer un point dans l'image et que leur position soit facile à évaluer. Les agrafes chirurgicales quant à elles ne sont pas optimisées pour cette utilisation. Elles sont composées de titane, dont le numéro atomique ($Z=22$) est beaucoup moins élevé. Il est tout de même plus grand que celui des tissus mous qui composent la plus grande partie du corps humain et même que celui des os, ce qui permet leur visibilité sur les images. Elles sont aussi plus longues (tailles variant de 5 mm à plus de 1 cm), ce qui fait en sorte qu'il sera plus complexe pour un ordinateur d'établir la position de leur centre s'il n'est pas optimisé pour cette fonction. Enfin, les marqueurs sont positionnés délibérément à l'intérieur du patient

dans le but d'effectuer un suivi de leur mouvement. Ils sont donc bien distancés et placés de manière à s'approcher de la tumeur le plus possible pour avoir une corrélation optimale de leur mouvement. Or, les agrafes, bien sûr, ne sont pas posées avec le même objectif. Elles risquent donc d'être plus éloignées du site de la tumeur. Elles sont de plus beaucoup plus nombreuses et placées de manière désordonnée sans égard à la géométrie de traitement. Elles sont aussi souvent plus rapprochées les unes des autres, ce qui peut poser problème lors de leur identification individuelle.

CHAPITRE 3

MÉTHODOLOGIE

L'étude présentée ici se sépare en trois étapes distinctes. La première consiste à examiner le comportement du contraste des agrafes dans un fantôme anthropomorphe suite à l'application de changements aux paramètres d'imagerie. La seconde est une étude rétrospective sur des patients ayant subi des traitements de foie par CyberKnife afin de comparer l'erreur sur le suivi des agrafes et des marqueurs. Enfin, une étude dosimétrique sur fantôme a pour but d'évaluer l'impact sur la distribution de dose d'un suivi par agrafes chirurgicales en comparaison avec celui d'un suivi par marqueurs de platine. Le chapitre qui suit décrira les méthodes expérimentales qui ont permis de mener à bien ces travaux.

3.1 Contraste des agrafes

Cette première partie de l'étude a été effectuée sur un fantôme radiologique et avait pour but de caractériser le contraste des agrafes chirurgicales en fonction des paramètres d'imagerie utilisés. Le fantôme employé est une section du fantôme anthropomorphe RANDO®(The Phantom Laboratory, Salem, NY). Il s'agit d'une série de coupes comprenant des matériaux équivalents aux tissus, aux os et aux poumons qui permet d'imiter un corps humain. Les coupes correspondant au positionnement du foie dans le corps ont été utilisées ici afin d'effectuer les tests dans un milieu réaliste. Chacune des coupes comprend un réseau de petits trous contenant des insertions équivalentes à l'eau. Ceux-ci ont permis d'insérer les agrafes chirurgicales dans le fantôme, en ajoutant un matériau équivalent à l'eau, ou bolus, afin de les tenir en place.

Type	Longueur (mm)	Épaisseur (mm)
Petites	5	1
Moyennes	9	1
Grandes	12	2

Tableau 3.I : Dimensions des différentes agrafes utilisées au cours de cette étude. Les mesures ont été prises sur des agrafes fermées.

Les agrafes utilisées étaient de trois différentes tailles, dont les dimensions sont données au tableau 3.I. Pour chacune des tailles, quatre agrafes ont été positionnées dans une région du foie du fantôme dans un motif de carré (tel que vu par les radiographies). Les trois régions résultantes ont donc été imagées indépendamment les unes des autres.

Les images du fantôme ont été prises dans la salle du CyberKnife avec les tubes radiographiques utilisés durant le traitement. Toute la plage des paramètres d'imagerie possibles a été sondée. Les valeurs d'ampérage étaient de 125 mA, 160 mA, 200 mA et 250 mA, avec un facteur de temps gardé constant à 100 ms. Pour ce qui est du kilovoltage, il passait de 90 kV à 150 kV en incréments de 10 kV. L'analyse subséquente a été effectuée à l'aide du logiciel MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick MA). Des régions d'intérêt rectangulaires ont été sélectionnées sur les images afin de couvrir un maximum de l'aire de l'agrafe tout en gardant un signal approximativement constant sur toute la région. Des régions d'intérêt de même taille ont été par la suite sélectionnées à l'extérieur des agrafes, dans le tissu environnant. Le contraste entre ces régions a par la suite été défini comme :

$$C(\%) = 100 \times \frac{\mu_s - \mu_b}{\mu_b} \quad (3.1)$$

où μ_s est le signal moyen sur la région représentant l'agrafe et μ_b le signal moyen sur la région du milieu environnant. Ceci nous a permis d'obtenir des courbes montrant l'évolution du contraste selon les paramètres d'imagerie utilisés.

Le schéma à la figure 3.1 montre le déroulement de cette partie de l'expérience plus en détails, en incluant les étapes de gestion des données et des images utilisées.

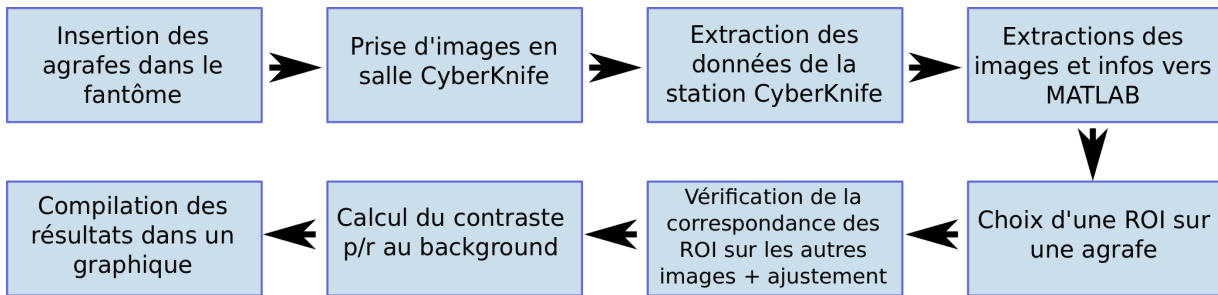


Figure 3.1 : Schéma du déroulement de l'étude du contraste des agrafes.

Comme il a été mentionné, le tout commence avec l'insertion d'agrafes dans le fantôme, puis les images sont prises en salle de CyberKnife. Les images doivent par la suite être extraites de la station CyberKnife pour être importées dans MATLAB. Les images n'ont pas d'en-tête, donc toutes les informations qui leur sont associées doivent être extraites de fichiers qui constituent l'historique du traitement. Lorsque chaque image est associée avec ses paramètres d'imagerie (kV et mA) on peut en faire l'analyse. La région d'intérêt (ROI, region of interest) qui constitue l'agrafe est identifiée sur une des images puis on la répète sur les autres images, en la déplaçant si elle ne recouvre pas l'agrafe de manière satisfaisante. On identifie par la suite une région d'intérêt de la même taille, adjacente à l'agrafe, pour constituer le signal d'arrière-plan. On peut par la suite calculer le contraste et compiler le tout graphiquement en courbes de contraste en fonction des deux paramètres d'imagerie.

3.2 Erreur sur le positionnement des agrafes

Cette portion de l'étude a pour but d'évaluer l'erreur du système du CyberKnife lors de l'évaluation de la position des marqueurs sur les images de traitement. Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur des patients ayant reçu un traitement avec des agrafes chirurgicales comme marqueurs radiologiques ainsi que des patients traités avec marqueurs de platine, pour fins de comparaison.

Lors d'un traitement au CyberKnife, des images sont prises à intervalles de plusieurs secondes (variable selon les besoins). Sur chacune des paires d'images orthogonales, l'algorithme du CyberKnife effectue une corrélation, qui se traduit comme la mesure de la position de chacun des marqueurs. Ces corrélations prennent en compte une contribution de l'utilisateur, qui peut donner un estimé initial de la position des marqueurs. Les positions calculées par le système informatique sur les images orthogonales sont ensuite converties en points dans l'espace tridimensionnel qu'occupe le patient, de manière à faire un suivi du mouvement des marqueurs tout au long du traitement. Les informations sur ces corrélations sont gardées dans des fichiers d'archives, qui ont pu être utilisés afin de mesurer l'erreur sur la position réelle des agrafes. La position réelle a été estimée par un utilisateur expert, dont le rôle était d'identifier au mieux de ses capacités le centre de chaque agrafe sur chacune des images. Le centre de masse de la posi-

tion réelle des agrafes a été comparé à celui des positions calculées par l'ordinateur, et ainsi une distance radiale entre les centres de masse a pu être calculée. Ce sont ces erreurs qui ont par la suite été compilées et comparées. On considère ici que l'erreur humaine dans l'identification du centre des agrafes est moindre que celle effectuée par l'ordinateur. Ce processus a été effectué pour une fraction de traitement pour chacun des patients évalués.

Un résumé du processus pour cette étape de la méthodologie est présenté à la figure 3.2.

On commence d'abord par extraire les images et leurs informations au CyberKnife comme il a été fait pour les images de contraste précédemment. Par la suite, les positions des marqueurs identifiés par le programme de détection sont extraites d'un fichier texte qui accompagne l'historique du traitement. Ceci permet d'afficher les images avec une identification visuelle des positions calculées. Pour chacune des images, l'utilisateur doit appuyer sur les agrafes ou marqueurs sélectionnés pour le suivi. Le centre de masse de ces positions est comparé au centre de masse des positions calculées par ordinateur. Ceci permet de donner une erreur en x et en y pour chacune des images. On peut ensuite calculer la moyenne de ces erreurs et l'écart-type, qui tient lieu de mesure de l'incertitude sur ces erreurs. Enfin, on calcule l'erreur radiale à partir des erreurs en x et y et on calcule l'incertitude à l'aide de la formule de dispersion des incertitudes. Ce sont ces erreurs qui sont compilées pour chacun des patients, pour les agrafes et les marqueurs.

3.3 Étude dosimétrique

La dernière section de cette étude a pour but de déterminer l'impact dosimétrique de l'utilisation des agrafes chirurgicales comme marqueurs et de comparer les résultats avec ceux obtenus pour des marqueurs de platine, considérés comme le cas idéal. Un fantôme cylindrique équivalent à l'eau avec des insertions a été utilisé pour cette partie de l'étude. Des insertions trouées ont été fabriquées afin d'y insérer les agrafes et marqueurs. Comme on retrouve en général un grand nombre d'agrafes dans l'abdomen d'un patient, trois insertions ont été faites pour y insérer des agrafes et une seule pour les marqueurs, qui sont habituellement peu nombreux et plutôt rapprochés. Puisque l'effet du suivi en temps réel est ici évalué, il a fallu imposer un mouvement au fantôme. Celui-ci a donc été déposé sur une plaque roulante, reliée à un moteur qui permettait d'effectuer un mouvement dans la direction supérieure-inférieure avec une amplitude d'environ

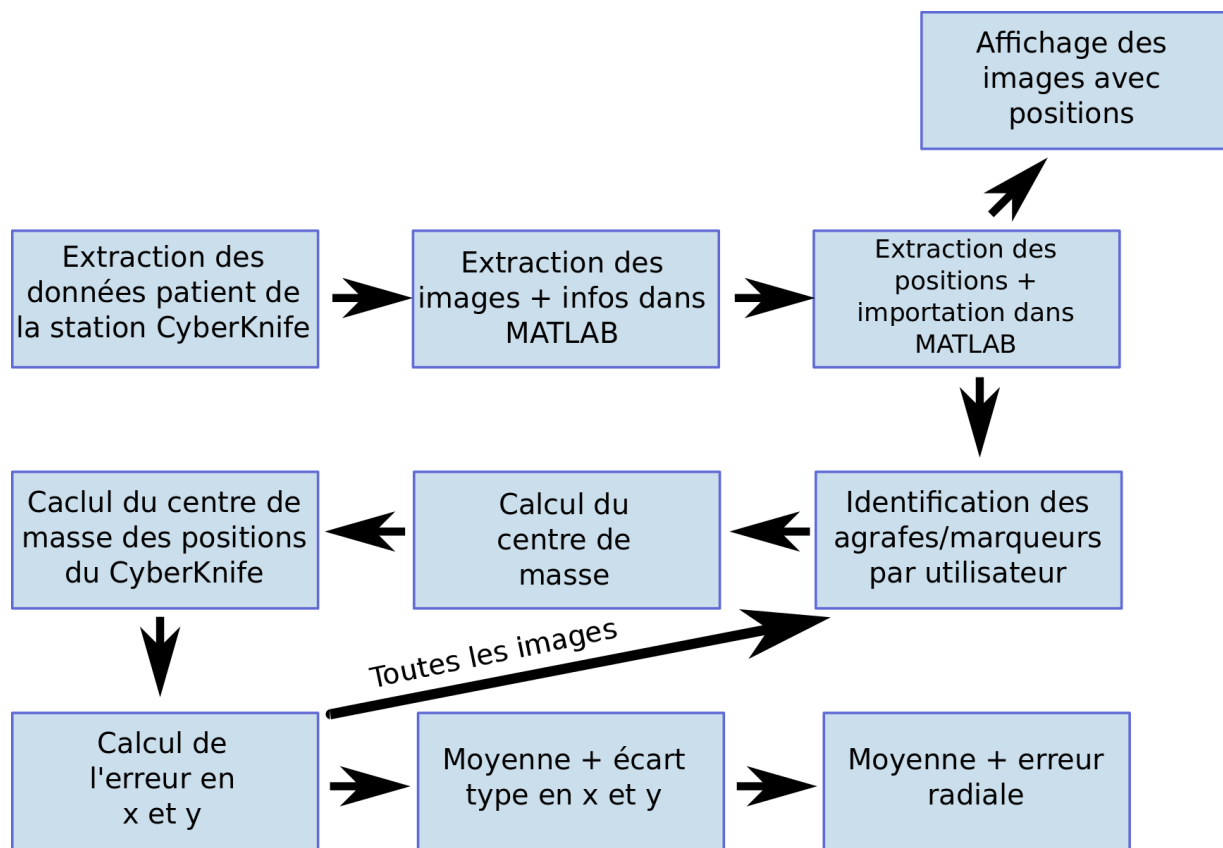


Figure 3.2 : Schéma du déroulement de l'étude de l'erreur sur le positionnement des agrafes.

1 cm, pour répliquer un mouvement de respiration.

Un plan de traitement a été créé pour le fantôme avec les agrafes chirurgicales et un second avec les marqueurs de platine. Le plan a été conçu pour intersecter le plan central (en direction antérieure-postérieure) du fantôme, où il est possible de séparer les deux moitiés du fantôme et ainsi insérer un film dosimétrique. Le film mesure la dose déposée en tout point de ce plan. Deux films ont été exposés au traitement pour chacun des types de marqueurs. Le premier traitement a été effectué sans mouvement et est considéré dans les deux cas comme idéal. Le second était le traitement avec le mouvement décrit plus haut.

Une comparaison a donc été effectuée entre les films avec et sans mouvement. Pour ce faire, on utilise comme outil l'analyse gamma. L'analyse gamma consiste en une fonction, donnée par l'équation :

$$\gamma(\vec{r}_m, \vec{r}_c) = \min \left\{ \sqrt{\frac{|\vec{r}_c, \vec{r}_m|^2}{\Delta d^2} + \frac{|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_c)|^2}{\Delta D^2}} \right\}, \forall \vec{r}_c \quad (3.2)$$

où \vec{r}_m est la position du point pour lequel l'analyse est faite, \vec{r}_c sont les positions des points du voisinage, D est la dose, ΔD est l'écart de dose permis selon les critères donnés et Δd est la taille du voisinage analysé. Ceci permet de déterminer si, dans un voisinage donné d'un point d'une première distribution de dose, il existe un autre point dans la seconde distribution de dose dont la dose est à l'intérieur d'un certain pourcentage d'erreur de la dose initiale. Cette fonction est calculée à chaque point de l'image comparée, et si le résultat est inférieur à 1, le critère demandé est rempli.

Les films utilisés étaient de type EDR2, et ont été numérisés à l'aide du scanner EPSON Expression 10000 XL. Une courbe de calibration a été obtenue pour les films en irradiant de 14 doses connues un des films puis en mesurant leur niveau de gris résultant. Cette courbe a été utilisée à l'aide du logiciel MATLAB pour analyser les films et convertir les images en doses. Les analyses gamma ont été effectuées à l'aide du logiciel RIT (Radiological Imaging Technology, Colorado Springs, CO). Les images ont d'abord été recalées pour que les positions des points correspondent de l'une à l'autre, puis l'analyse gamma a été calculée par le logiciel.

Le schéma du déroulement de cette partie de l'étude est donné à la figure 3.3.

On commence bien sûr en insérant les agrafes ou les marqueurs dans notre fantôme cylin-

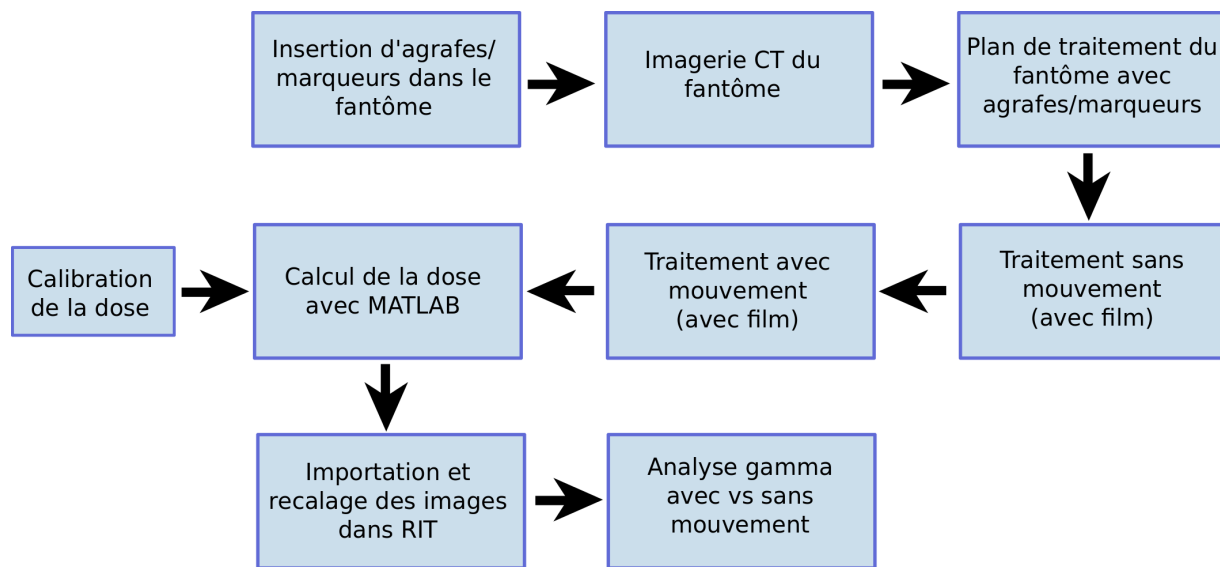


Figure 3.3 : Schéma du déroulement de l'étude dosimétrique.

drique. Par la suite, on doit l'imager au CT afin de créer un plan de traitement pour chacun des fantômes (avec agrafes et avec marqueurs). Le plan de traitement personnalisé est ensuite envoyé à la salle de traitement du CyberKnife. On traite une première fois chacun des fantômes sans mouvement, pour obtenir un film de la configuration de dose idéale, qui n'est pas affectée par le suivi en temps réel. On traite ensuite en ajoutant la composante du mouvement avec un nouveau film pour fins de comparaison. Ces films sont développés et scannés, puis importés dans MATLAB. Parallèlement à ces démarches, on effectue une calibration dosimétrique des films. On irradie un film avec des doses connues, on le numérise et on utilise des régions d'intérêt à l'intérieur des 14 zones de gris représentant les 14 doses administrées. Grâce à ces 14 valeurs, on crée une courbe de calibration qui permet de passer d'un niveau de gris de l'image à une dose donnée. Cette courbe est faite dans MATLAB à l'aide d'une interpolation cubique. Grâce à cette calibration, on peut transformer les images correspondant aux films irradiés en cartes de dose. Celles-ci sont exportées en un format qui peut être lu par le logiciel de dosimétrie RIT. Dans ce logiciel, il faut d'abord recalrer les images l'une sur l'autre pour pouvoir en analyser les différences. Ce recalage est fait en retrouvant quatre points correspondant dans les deux image, par exemple des points à l'intérieur d'une zone de haut gradient, pour en identifier la

position plus facilement. Enfin, le logiciel calcule automatiquement la fonction gamma du film avec mouvement par rapport au film statique.

CHAPITRE 4

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le chapitre qui suit décrira les résultats expérimentaux de l'étude qui a été menée ainsi que les analyses de ces résultats. Pour chacune des trois sections de l'étude, une discussion est aussi incluse afin de mettre en contexte la signification des résultats.

4.1 Visibilité et contraste

On souhaite observer le comportement du contraste des agrafes par rapport aux changements des paramètres d'imagerie afin de déterminer lesquels de ces paramètres seront optimaux pour le traitement. En effet, un meilleur contraste mène à une meilleure visibilité des agrafes pour l'utilisateur, ce qui lui permettra une meilleure surveillance du traitement ainsi que la possibilité d'intervenir en cas de problème. L'apport de l'utilisateur peut être important dans les cas de traitements spéciaux comme celui-ci, le contraste des marqueurs utilisé peut donc être un facteur non négligeable dans leur bon déroulement.

La visibilité des agrafes peut être évaluée qualitativement en observant les images qui ont été acquises par les tubes radiographiques du système du CyberKnife. Trois de ces images, pour chacune des tailles d'agrafes dans le fantôme, sont présentées à la figure 4.1.

On observe que les agrafes moyennes et grandes ont une visibilité suffisante pour être détectées à l'oeil nu par un utilisateur. Cependant, ceci n'est pas le cas pour les agrafes de petite taille, qui sont ici difficiles à distinguer. Ainsi, il semble que malgré un ajustement du fenêtrage de l'image, il est plus complexe de visualiser les petites agrafes et elles devraient être évitées lors d'un traitement. Il est possible qu'un ordinateur aie plus de facilité à observer les agrafes de petites taille, cependant, au cours de ce type de traitement spécialisé, l'apport de l'utilisateur de l'appareil peut être important. Il permet de détecter et de corriger des erreurs éventuelles de détection des marqueurs par l'appareil. Il est donc préférable que les agrafes utilisées comme marqueurs soient visibles par l'utilisateur sur les images radiographiques.

Il est aussi souhaitable de comparer les images obtenues du fantôme aux images de réels

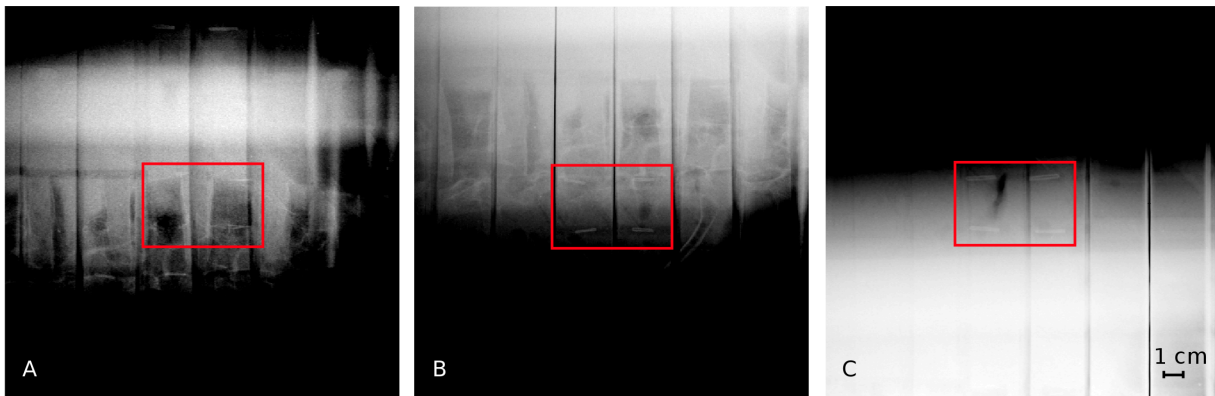


Figure 4.1 : Exemple d'images prises en salle de traitement montrant les agrafes de taille petite (A), moyenne (B) et grande (C) dans le fantôme anthropomorphique. Le fenêtrage de l'image est ajusté pour une visibilité optimale et l'encadré rouge montre l'emplacement des quatre agrafes sur chacune des images.

patient ayant subi ce traitement. De telles images sont montrées à la figure 4.1.

On constate que la visibilité des agrafes sur les images radiographiques des patients est analogue à celle des agrafes sur les images de fantôme. Ceci justifie l'utilisation de ce fantôme dans l'analyse de contraste qui suit.

À la figure 4.1, on trouve les courbes décrivant le comportement du contraste des agrafes des trois différentes tailles en fonction du voltage et de l'ampérage du tube radiologique.

Les valeurs du contraste ne devraient pas être interprétées par elles-mêmes ou comparées entre les différentes agrafes. En effet, le contraste varie de manière importante selon le choix de région d'intérêt utilisé et son positionnement dans le fantôme et le nombre de variables en jeu est trop grand. Ce que l'on observe, par contre, est une tendance claire du contraste : il augmente avec une augmentation du kV ainsi que du mA du tube. Cette importante tendance nous permet de conclure que pour une meilleure visibilité, le kV et le mA devraient être aussi élevés que possible lors du traitement. Il faut cependant tenir compte de certains facteurs limitants pour l'augmentation de ces paramètres. Le fait de maximiser les paramètres d'imagerie peut être demandant pour le tube radiologique et il y a risque de surchauffage dans ce cas, il faut donc tenir compte des capacités de l'appareil lui-même et ajuster les paramètres d'imagerie en conséquence. De plus, une augmentation du mA est conjointe à une augmentation de la dose

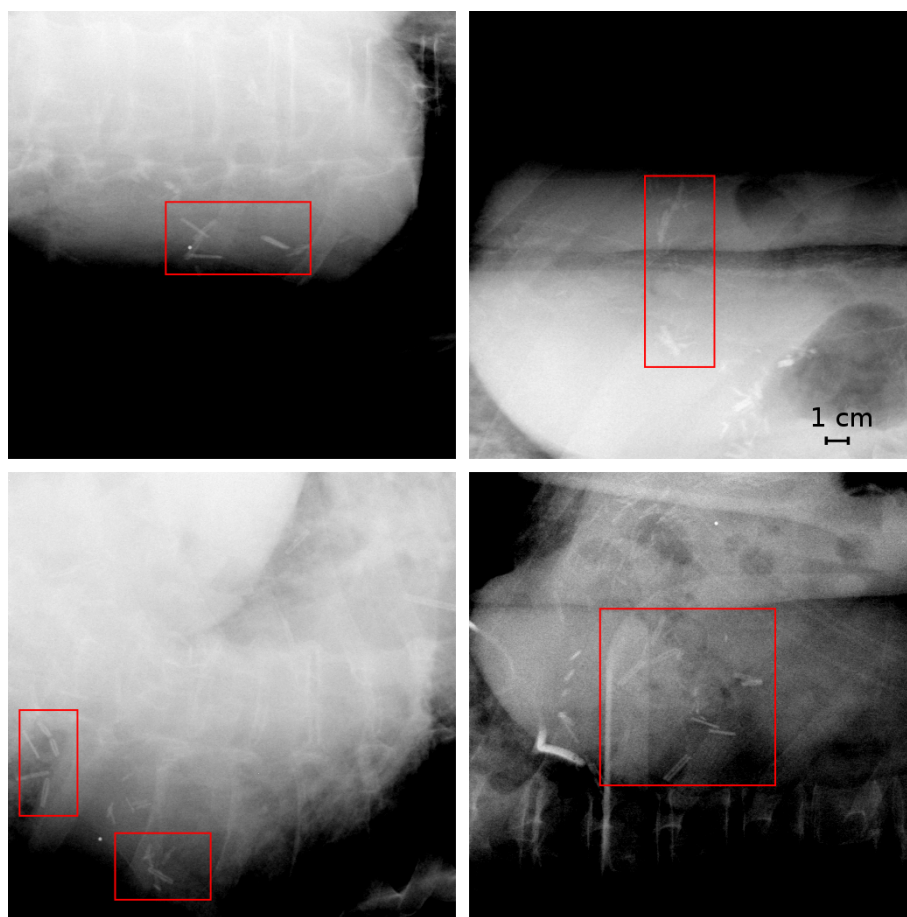


Figure 4.2 : Exemple d'images prises lors du traitement de patients à l'aide d'agrafes chirurgicales comme marqueurs radiologiques pour le suivi. Le fenêtrage des images est ajusté pour une visibilité maximale des agrafes et les encadrés rouges mettent l'accent sur certaines des agrafes présentes.

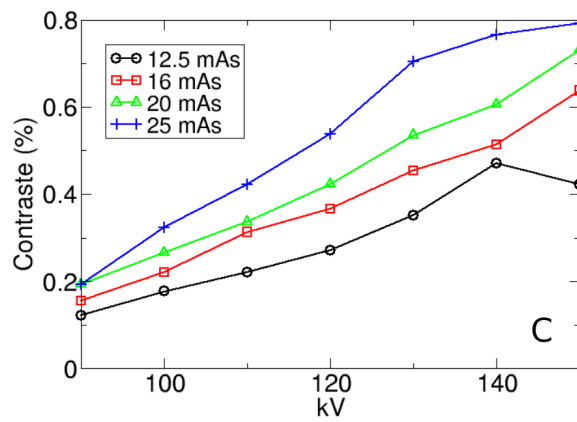
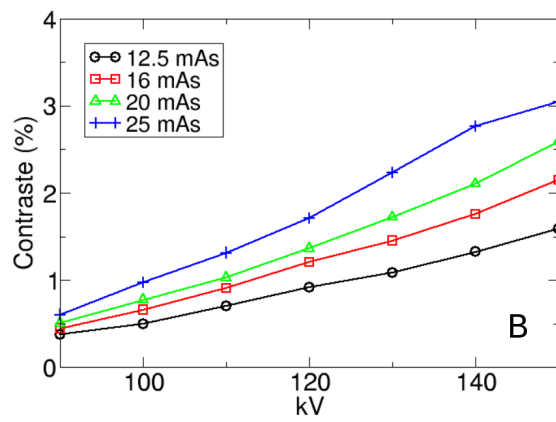
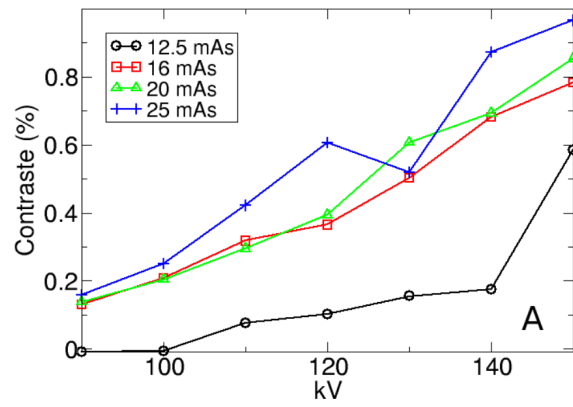


Figure 4.3 : Contraste des petites (A), moyennes (B) et grandes (C) agrafes en pourcentage du signal des tissus du milieu, en fonction du kilovoltage et milliampérage.

de radiation donnée au patient. Il est donc judicieux de se pencher sur les risques associés à de telles doses d'imagerie en comparaison avec les bénéfices possibles pour le patient.

On note aussi que le comportement du contraste est contradictoire à la théorie sur le sujet, qui veut que le contraste du milieu soit en fait diminué lors d'une augmentation du kV et qu'il reste inchangé face aux changements de mA. Le rôle du milliampérage en imagerie est de diminuer le niveau de bruit dans l'image. Ceci se produit ici mais semble avoir pour effet connexe d'augmenter le contraste. Ceci pourrait être dû au fait que l'on se retrouve ici dans un régime de bas contraste et dans ce cas, la diminution du niveau de bruit permet une moins grande fluctuation des niveaux de gris sur les régions d'intérêt. Ceci stabilise la moyenne de signal et permet de séparer plus clairement l'agrafe du milieu environnant. L'effet résultant est donc d'augmenter le contraste de manière artificielle. Pour ce qui est du kV, on dit que son augmentation diminue le contraste entre les tissus du corps humain car les différences de coefficients d'atténuation à plus haute énergie sont moindres. Cependant, ceci est vrai pour des tissus biologiques mais pas nécessairement pour des métaux comme le titane. En effet, le coefficient d'atténuation du titane a un comportement distinct des tissus du corps humain. La différence la plus importante est le fait que le titane possède un pic d'absorption correspondant à sa couche électronique K beaucoup plus important que ce que l'on retrouve dans le corps humain. Il semble donc que ce pic change la donne et permette une meilleure séparation des coefficients d'atténuation avec une augmentation du kV plutôt que le contraire. Afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un effet dû aux caractéristiques du détecteur qui crée ce comportement du contraste, nous avons effectué les mêmes tests sur un appareil d'imagerie différent, un imageur portal sur un accélérateur linéaire conventionnel. Les résultats sont restés les mêmes : le contraste a augmenté avec le kV et le mA. Il s'agit donc d'un comportement qui est dû au milieu ou au spectre de photons utilisé. Enfin, il est à noter que cette étude n'a pas pu être faite sur des images de patients, puisque les données pour un même patient n'étaient pas suffisantes pour en extraire des courbes comme il a été fait ici. Cependant, le peu de données patient qui nous était disponible semblait suivre le même comportement que pour les images du fantôme.

4.2 Positionnement des agrafes

L'erreur sur le positionnement des marqueurs dans les patients déjà traités nous donne un aperçu de la qualité du suivi qui est effectué lors des traitements. Un suivi le plus précis possible est nécessaire pour réduire les marges d'erreur sur le traitement et s'assurer que les tissus sains sont évités et que la tumeur reçoit toute la dose nécessaire.

L'erreur radiale sur la position du centre de masse des marqueurs et agrafes a été mesurée afin d'en comparer les résultats. Ces erreurs se trouvent au tableau 4.I pour six patients ayant eu recours aux agrafes chirurgicales comme marqueurs et six autres patients dont le suivi a été effectué à l'aide de marqueurs.

Agrafes de titane	Erreur image A (mm)	Erreur image B (mm)
Patient 1 (3 agrafes)	1 ± 1	1 ± 1
Patient 2 (3 agrafes)	1.2 ± 0.6	2 ± 2
Patient 3 (1 agrafes)	3 ± 2	2 ± 2
Patient 4 (3 agrafes)	0 ± 1	1.0 ± 0.9
Patient 5 (3 agrafes)	0.7 ± 0.6	1.0 ± 0.6
Patient 6 (1 agrafes)	0.6 ± 0.5	1 ± 1
Marqueurs de platine	Erreur image A (mm)	Erreur image B (mm)
Patient 1 (3 marqueurs)	0.4 ± 0.2	0.1 ± 0.3
Patient 2 (2 marqueurs)	0.6 ± 0.5	0.2 ± 0.2
Patient 3 (2 marqueurs)	0.8 ± 0.3	0.4 ± 0.3
Patient 4 (2 marqueurs)	0.3 ± 0.6	1.2 ± 0.8
Patient 5 (1 marqueurs)	1.0 ± 0.7	0.9 ± 0.2
Patient 6 (3 marqueurs)	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.9

Tableau 4.I : Erreurs sur le positionnement du centre de masse des agrafes et marqueurs pour six patients sélectionnés.

Les erreurs ont été compilées séparément pour les tubes radiographiques A et B, car ils peuvent représenter des situations différentes l'un de l'autre en ce qui a trait à la visibilité des agrafes et marqueurs et peuvent occasionner des résultats variables.

Ces résultats montrent que l'erreur sur le positionnement des marqueurs de platine se situe en moyenne à un niveau sous-millimétrique, permettant un niveau de certitude élevé sur le suivi en temps réel des marqueurs. La situation diffère pour les agrafes chirurgicales, qui sont associées à

une erreur de l'ordre du millimètre. Cette différence peut être significative dans l'exécution d'un traitement qui nécessite une haute précision, cependant elle est considérée acceptable en tenant compte de la nature particulière de ces traitements de dernier recours. L'erreur pour le patient 3 avec agrafes chirurgicales semble particulièrement élevée, alors qu'elle atteint les 3 mm. Il s'agit cependant d'un cas particulier, où non seulement une seule agrafe était utilisée pour le suivi, mais l'angle de l'image du tube A montrait une seconde agrafe à proximité de celle qui était suivie et qui était parfois identifiée incorrectement pour le suivi. De plus, sur l'image du tube B, la visibilité de l'agrafe était très basse et ne permettait pas à un utilisateur de l'identifier correctement et induisait une variabilité dans l'identification de sa position par le système. Ce cas particulier nous renseigne cependant sur des erreurs à éviter lors du choix des agrafes qui serviront de marqueurs. Il est important d'obtenir des agrafes non seulement visibles sur les images, mais aussi suffisamment espacées les unes des autres pour ne pas être confondues. Cette confusion peut se produire lorsque les deux agrafes se retrouvent dans la région de recherche du marqueur par l'ordinateur. Comme la plus petite région pouvant être choisie est un carré de 1 cm de côté centré sur la position initiale de l'agrafe, il est donc préférable de choisir des agrafes espacées des autres d'au moins 5 mm et qui ne chevauchent pas cette région de recherche.

De manière générale, l'erreur sur le positionnement des agrafes est plus grande que celle sur la position des marqueurs. Ceci peut être dû à la taille des agrafes. En effet, les marqueurs de platine utilisés ont une taille de 5 mm, tandis que les agrafes peuvent atteindre des tailles de 1 cm ou plus. Alors que le marqueur de platine approxime un point de densité élevée sur l'image, l'agrafe est beaucoup plus longue. Ceci fait en sorte que la position de l'agrafe identifiée par l'algorithme peut varier de quelques millimètres d'une corrélation à l'autre, ce qui résulte en une erreur plus importante que pour les marqueurs dont le centre est plus facilement identifié. On peut observer une telle variation de la position de l'agrafe identifiée à la figure 4.2.

Une autre source d'erreur possible dans l'identification de la position des agrafes est qu'au moment de la planification initiale du traitement, l'utilisateur peut avoir identifié un point dans l'agrafe qui ne se situe pas en son centre, ce qui aurait pour résultat d'augmenter l'erreur systématique faite lors de l'estimation de la position des agrafes.

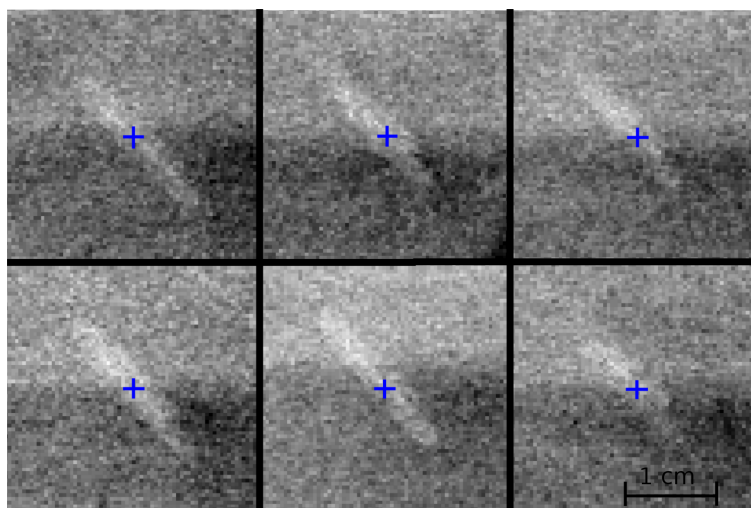


Figure 4.4 : Plusieurs images de la même agrafe provenant d'une même fraction de traitement. On constate le déplacement de la position estimée du centre de l'agrafe d'une image à l'autre.

4.3 Suivi du mouvement et dosimétrie

Enfin, l'étude dosimétrique permet de donner un aperçu global de la qualité du traitement qui est donné. On souhaite comparer les performances des agrafes à celles des marqueurs traditionnels, en prenant pour acquis que les marqueurs correspondent à la meilleure situation de traitement possible. Ainsi, si les agrafes offrent des résultats comparables à ceux des marqueurs, on peut conclure que ce type de traitement est fonctionnel et sécuritaire.

Les traitements pour le fantôme avec agrafes et avec marqueurs de platine ont été effectués avec succès, avec un temps d'exécution un peu plus long (différence de 1-2 minutes sur un traitement d'environ 15 minutes) pour le fantôme avec agrafes. Ceci est dû au fait que l'appareil a plus de difficulté à identifier les agrafes et ainsi plus de corrélations ont échoué, à cause d'une trop grande incertitude sur l'identification des marqueurs. Dans ces situations, une intervention humaine est nécessaire pour remettre le traitement en marche et s'assurer que l'identification se fait correctement. Ces interventions peuvent donc ajouter quelques minutes au temps de traitement.

Les résultats de l'analyse gamma pour différents critères de départ sont montrés à la figure 4.3. On constate que les résultats sont pratiquement identiques pour les marqueurs et les agrafes. Ceci suggère qu'il est possible d'effectuer un traitement aussi précis avec les agrafes qu'avec les

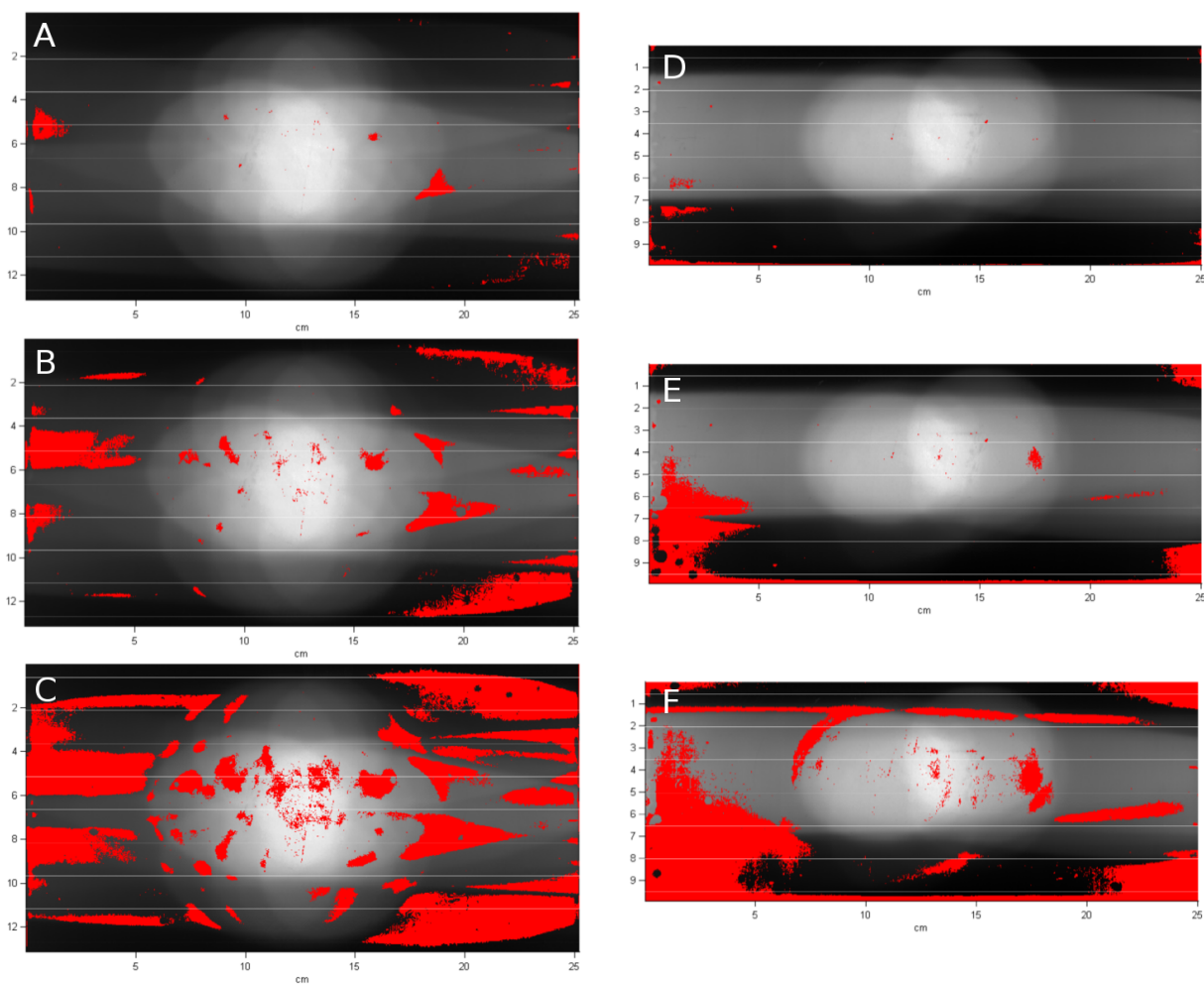


Figure 4.5 : Résultats des analyses gamma. L'intensité de l'image représente la dose déposée et les points qui n'ont pas passé le test sont en rouge. La fraction des points ayant passé le test pour les marqueurs (première ligne) est de A) 98,85% pour un critère de 4%, 4 mm, B) 90,82% pour 3%, 3 mm, et C) 72,39% pour 2%, 2 mm. Pour les agrafes (deuxième ligne) les résultats sont de D) 98,96% pour un critère de 4%, 4 mm, E) 91,70 pour 3%, 3 mm et F) 75,36% pour 2%, 2 mm.

marqueurs de platine. Cette comparaison nous mène donc à conclure que ce type de traitement peut être utilisé de manière sécuritaires sur les patients concernés. Les résultats eux-mêmes peuvent sembler bas, en particulier pour la fraction de points passant le critère de 2% de la dose et 2 mm. Cependant, cette erreur peut être causée par les incertitudes inhérentes à cette méthode de mesure. En effet, la dosimétrie par films est associée à une marge d'erreur pouvant atteindre jusqu'à 3% [32]. De plus, il existe une marge d'erreur sur la calibration faite pour ces films. Cette calibration a été faite pour 14 points à différentes doses connues, et les doses de l'image sont par la suite calculées à l'aide d'une fonction d'interpolation qui ne peut bien sûr pas être parfaite. De plus, l'analyse repose sur un recalage des images l'une sur l'autre, ce qui a été fait en sélectionnant des points équivalents sur les images à comparer (avec et sans mouvement du fantôme). Or, comme les images n'ont pas de contours nets et ne représentent que des gradients de dose, il est difficile de connaître avec grande certitude la position des points équivalents. Il y a donc une erreur associée au recalage des images, mais celle-ci est considérée peu élevée car les recalages ont été validés en comparant les profils verticaux et horizontaux des images recalées afin d'avoir la correspondance la plus exacte possible. Enfin, il est à noter que la plupart des points erronés se retrouvent en périphérie des distributions de dose, où la dose est plus basse. Il y a plus d'incertitude associée à ces niveaux de dose car elles peuvent provenir du rayonnement diffusé qui est créé lorsque le fantôme est irradié. De plus, la dose dans ces régions peut être affectée par les images qui sont prises en salle et qui sont associées à de faibles doses de radiation (en comparaison avec les doses élevées utilisées en radiothérapie). Peu importe la nature des erreurs dans les zones de basse dose des distributions de dose, il va de soi que ces différences affecteront le patient de manière moins importante que dans les régions de haute dose.

4.4 Limitations de l'étude

Cette étude comporte certaines limitations dans l'expérimentation et l'analyse des données. Certaines d'entre elles seront discutées dans la section ici afin de poser un regard plus critique sur les démarches qui ont été faites.

D'abord, en ce qui concerne la première partie de l'étude sur le contraste des agrafes, nous

n'avons toujours pas pu, malgré nos efforts, trouver la cause exacte du comportement du contraste des agrafes. Ceci n'a pas d'incidence sur les recommandations qui suivront de cette étude puisque la cause de cette tendance n'est pas nécessaire, or, une raison physique aurait pu donner une nouvelle appréciation du phénomène. De plus, comme le contraste était très variable d'une agrafe à l'autre, il n'a pas été possible de comparer quantitativement le contraste entre les différentes tailles d'agrafes. On doit donc se fier à des observations qualitatives de la visibilité des agrafes sur les images résultantes. Comme une importante banque d'images est disponible, il est cependant possible de tirer des conclusions sur la visibilité des différents types d'agrafes telles que vues par l'œil humain.

La seconde section de l'étude, portant sur l'erreur de positionnement des marqueurs et agrafes, comporte aussi des sources d'incertitudes. En effet, la méthode utilisée dépend de la capacité d'un observateur à déterminer la position des agrafes ou marqueurs sur des images. On tient pour acquis que l'œil humain est la meilleure méthode de détection disponible, cependant cela pourrait être amélioré, par exemple en faisant correspondre un modèle simple d'agrafe ou de marqueur sur les images afin d'en déterminer le centre mathématiquement. La méthode utilisée nécessite aussi beaucoup de temps, car plusieurs marqueurs doivent être identifiés sur chacune des images prises. Il serait donc difficile de traduire son utilisation dans un contexte clinique, par exemple pour la vérification du suivi suite à un traitement.

Enfin, la méthode de l'étude dosimétrique qui a été conduite a aussi ses limites. Premièrement, le fantôme utilisé n'est pas anthropomorphique, ainsi il n'imité pas vraiment un patient. La raison pour laquelle le fantôme anthropomorphique n'a pas pu être utilisé ici est purement géométrique : en insérant un film entre les tranches de ce fantôme, il se retrouve dans un plan perpendiculaire à la direction du mouvement de respiration et donc ne peut pas visualiser les erreurs dans cette direction. Le fantôme cylindrique uniforme qui a été utilisé a en fait des dimensions assez grandes par rapport à un corps humain. Il en résulte que les agrafes et marqueurs avaient une visibilité réduite sur les images qui en résultent. Malgré ceci, le traitement a tout de même pu être mené jusqu'à sa fin. De plus, le mouvement du fantôme était limité à la direction supérieure-inférieure du fantôme, avec une trace respiratoire sinusoïdale simple. Dans le cas d'un patient, le mouvement serait limité à l'intérieur du corps et serait beaucoup plus complexe, en plus d'avoir la possibilité d'être irrégulier (diffère d'une respiration à l'autre). Aussi, il a été

montré que la méthode de dosimétrie par film comporte des incertitudes intrinsèques ; le film est un outil peu précis dans son évaluation de la dose. Finalement, des difficultés dans le recalage des images résultantes ont été discutées. Un autre désavantage de cette méthode est le fait qu'en faisant un tel recalage, il est possible d'ignorer une erreur systématique qui aurait décalé l'une des images par rapport à l'autre. On s'attend cependant, avec la nature du mouvement du fantôme, à ce qu'un tel décalage n'apparaisse pas mais qu'on retrouve plutôt un flou dans la direction du mouvement.

CHAPITRE 5

CONCLUSION

Cette étude a permis de conclure qu'il est possible de traiter les tumeurs du foie de manière sécuritaire et efficace en utilisant les agrafes chirurgicales comme marqueurs radiologiques au CyberKnife. Les marges d'erreur sur le positionnement des agrafes ont été évaluées à environ 1 mm, ce qui est considéré acceptable considérant la nature très spécialisée de cette méthode de traitement. Les analyses gamma comparant les distributions de dose statiques et avec mouvement ont donné des résultats équivalents pour les marqueurs de platine et les agrafes de titane. Ceci nous mène à la conclusion qu'il est possible d'effectuer un traitement aussi efficace en utilisant les agrafes qu'avec les marqueurs de platine traditionnellement utilisés pour les traitements au CyberKnife.

5.1 Recommandations

Les résultats de cette étude ont aussi mené à l'identification de certaines considérations permettant d'optimiser les paramètres de traitement. Ces recommandations permettront d'effectuer un traitement plus exact et plus sécuritaire pour le patient tout en évitant certaines des erreurs qui ont été observées au cours de nos démarches. Tout d'abord, il a été montré que les meilleurs paramètres d'imagerie pour la maximisation du contraste des agrafes dans les images prises en salle étaient les plus élevés. Il est donc préférable d'utiliser un kV et un mA (ou mAs) maximaux. Cependant, dans le cas de notre système d'imagerie, l'utilisation prolongée des paramètres maximaux mène à une surchauffe des tubes radiographiques. Dans ce cas, les paramètres qui ont été sélectionnés comme étant optimaux étaient de 130 kV et 250 mA (pour une exposition de 100 ms).

D'autre part, des lignes directrices doivent aussi être déterminées pour une bonne planification d'un traitement avec agrafes chirurgicales comme marqueurs pour le suivi du mouvement. Lors de l'analyse initiale des images CT, plusieurs agrafes devraient être identifiées afin d'avoir accès à une large sélection de marqueurs possibles. Ceci devrait être possible pour tous les pa-

tients puisque l'on retrouve généralement de nombreuses agrafes dans la région qui a subi une chirurgie. Par la suite, on doit identifier lesquelles de ces agrafes suivent un mouvement synchronisé avec celui de la tumeur, en étudiant les images 4D-CT prises lors de la planification. Enfin, un test en salle devrait être effectué pour la sélection finale des agrafes directement sur les images radiographiques orthogonales. Sur ces images, les agrafes devraient avoir une bonne visibilité (ceci ne peut être évalué sur les DRR, car le contraste varie de celui des images réelles). Elles devraient aussi être éloignées les unes des autres de manière à ce qu'aucune n'empiète sur le voisinage de recherche d'une autre afin d'éviter toute confusion entre les marqueurs qui pourrait se produire lors du traitement.

Ainsi, avec un choix judicieux des agrafes à utiliser comme marqueurs et des paramètres de traitement, il est possible d'obtenir un traitement de qualité pour les patients ayant des tumeurs du foie et pour qui les autres voies de traitement ont été écartées.

5.2 Travaux futurs

Cette étude laisse place à l'approfondissement de certains aspects ainsi qu'à de nouvelles voies de questionnement. La prochaine étape sera d'étudier plus directement l'effet des paramètres d'imagerie sur la dosimétrie du traitement. Ceci permettra de déterminer si les changements observés dans le contraste ont un effet sur le suivi des agrafes et si une augmentation des paramètres d'imagerie se traduit au final en une augmentation de la précision et de l'exactitude du traitement. De plus, les codes informatiques qui ont été créés pour cette étude devront être adaptés pour une utilisation clinique. En effet, ils ont présentement une forme préliminaire qui pourrait être améliorée et rendue plus visuelle pour leur utilisation par des physiciens médicaux. Ceci devra être fait afin de permettre de faire un suivi sur les cas de patients futurs.

D'autre part, un aspect souvent négligé dans le contexte de la radiothérapie est celui de la dose de radiation administrée au patient. En effet, comme les doses déposées par le traitement de radiothérapie sont considérables, on considère généralement la dose d'imagerie comme secondaire et négligeable. Cependant, le nombre de radiographies prises au cours de tels traitements peut être particulièrement élevé et mérite que l'on s'y attarde. Il serait donc recommandable de mesurer ou estimer la dose d'imagerie déposée dans le patient et l'effet de l'augmentation

des paramètres d'imagerie sur cette dose. Il s'agit en effet d'une question qui pourrait s'avérer complexe considérant que l'augmentation du milliampérage du tube radiographique a pour effet d'augmenter la dose au patient alors que l'augmentation du kilovoltage a l'effet contraire, dans une certaine mesure.

Enfin, le futur pourrait apporter des innovations qui rendront le suivi en temps réel des tumeurs du foie plus robuste et efficace. En effet, il existe déjà des systèmes d'échographie permettant d'ajuster les traitements (en majorité des traitements de prostate) pendant le traitement. On pourrait envisager la création de sondes échographiques automatisées qui permettraient le suivi de la tumeur elle-même pendant le traitement. Ceci pourrait se faire grâce, par exemple, à l'élastographie du foie, qui permet de mesurer les propriétés mécaniques des tissus du foie. Ces propriétés différant entre les tissus sains et les tumeurs, la tumeur elle-même pourrait être identifiée sur les images obtenues. De plus, l'IRM est de plus en plus utilisé lors de la planification de traitement de tumeurs du foie, à cause de son amélioration bien documentée du contraste entre les tumeurs et les tissus environnants. Or, le CHUM a déjà planifié l'acquisition d'une machine de nouvelle génération qui permettra, d'ici quelques années, d'obtenir des images d'IRM en temps réel pendant les traitements de radiothérapie. Ainsi, la tumeur pourrait être identifiée sur ces images et le traitement pourrait être ajusté selon son mouvement. Grâce à ces méthodes, l'insertion de marqueurs et d'agrafes chirurgicales dans le patient pourrait s'avérer désuète car le suivi sera effectué sur la tumeur elle-même, qui deviendrait dans ce cas assez visible sur les images. Elles permettraient aussi d'éviter de donner de la dose de radiation due à l'imagerie pendant le traitement et sa planification.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. Canada, “Canadian Cancer Statistics Special topic : Liver cancer,” pp. 1–114, 2013.
- [2] J. M. Llovet, J. Fuster, and J. Bruix, “Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma : resection versus transplantation.,” *Hepatology (Baltimore, Md.)*, vol. 30, pp. 1434–40, Dec. 1999.
- [3] I. A. for Research on Cancer, “Globocan 2012 : Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.” http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- [4] C. C. Pan, B. D. Kavanagh, L. a. Dawson, X. A. Li, S. K. Das, M. Miften, and R. K. Ten Haken, “Radiation-associated liver injury.,” *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 76, pp. S94–100, Mar. 2010.
- [5] K. Kitamura, H. Shirato, Y. Seppenwoolde, T. Shimizu, Y. Kodama, H. Endo, R. Onimaru, M. Oda, K. Fujita, S. Shimizu, and K. Miyasaka, “Tumor location, cirrhosis, and surgical history contribute to tumor movement in the liver, as measured during stereotactic irradiation using a real-time tumor-tracking radiotherapy system,” *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 56, pp. 221–228, May 2003.
- [6] M. T. Lee, K. K. Brock, and L. a. Dawson, “Multimodality Image-Guided Radiotherapy of the Liver,” *Imaging Decisions MRI*, vol. 12, pp. 32–41, Mar. 2008.
- [7] W. Wunderink, A. Méndez Romero, Y. Seppenwoolde, H. de Boer, P. Levendag, and B. Heijmen, “Potentials and limitations of guiding liver stereotactic body radiation therapy set-up on liver-implanted fiducial markers.,” *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 77, pp. 1573–83, Aug. 2010.
- [8] J. Wulf, M. Guckenberger, U. Haedinger, U. Oppitz, G. Mueller, K. Baier, and M. Flentje, “Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases.,” *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, vol. 45, pp. 838–47, Jan. 2006.

- [9] L. a. Dawson, "The evolving role of radiation therapy in hepatocellular carcinoma.," *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, vol. 12, pp. 96–101, Mar. 2008.
- [10] J. M. Llovet, A. Burroughs, and J. Bruix, "Hepatocellular carcinoma," *Lancet*, vol. 362, no. 9399, pp. 1907–1917, 2003.
- [11] A. Forner, J. M. Llovet, and J. Bruix, "Hepatocellular carcinoma," *The Lancet*, vol. 379, no. 9822, pp. 1245–1255, 2012.
- [12] M. Sherman, K. Burak, J. Maroun, P. Metrakos, J. J. Knox, R. P. Myers, M. Guindi, G. Porter, J. R. Kachura, P. Rasuli, S. Gill, P. Ghali, P. Chaudhury, J. Siddiqui, D. Valenti, a. Weiss, and R. Wong, "Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma.," *Current oncology (Toronto, Ont.)*, vol. 18, pp. 228–40, Oct. 2011.
- [13] a. Bujold and L. a. Dawson, "Stereotactic radiation therapy and selective internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma.," *Cancer radiothérapie : journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, vol. 15, pp. 54–63, Feb. 2011.
- [14] J. H. Kwon, S. H. Bae, J. Y. Kim, B. O. Choi, H. S. Jang, J. W. Jang, J. Y. Choi, S. K. Yoon, and K. W. Chung, "Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer.," *BMC cancer*, vol. 10, p. 475, Jan. 2010.
- [15] K. a. Goodman, E. a. Wiegner, K. E. Maturen, Z. Zhang, Q. Mo, G. Yang, I. C. Gibbs, G. a. Fisher, and A. C. Koong, "Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies.," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 78, pp. 486–93, Oct. 2010.
- [16] F. M. Khan, *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams and Wilkins, 4 ed., 2010.
- [17] E. J. Hall, *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams and Wilkins, 5 ed., 2000.

- [18] “Radiotherapy computer planning,” 2015. [En ligne], Page consultée le 13 mai 2015, http://www.myradiotherapy.com/general/treatment/Treatment_Machines/planning/radiotherapy_planning.html.
- [19] K. K. Brock, “Imaging and image-guided radiation therapy in liver cancer,” *Seminars in radiation oncology*, vol. 21, pp. 247–55, Oct. 2011.
- [20] P. J. Keall, G. S. Mageras, J. M. Balter, R. S. Emery, K. M. Forster, S. B. Jiang, J. M. Kapatoes, D. a. Low, M. J. Murphy, B. R. Murray, C. R. Ramsey, M. B. Van Herk, S. S. Vedam, J. W. Wong, and E. Yorke, “The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76,” *Medical Physics*, vol. 33, no. 10, p. 3874, 2006.
- [21] H. C. Urschel, J. J. Kresl, J. D. Luketich, L. Papiez, and R. D. Timmerman, eds., *Treating Tumors that Move with Respiration*, ch. 2. Springer, 2007.
- [22] J. T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. J. Leidholdt, and J. M. Boone, *The essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams and Wilkins, 3 ed., 2012.
- [23] a. S. Beddar, K. Kainz, T. M. Briere, Y. Tsunashima, T. Pan, K. Prado, R. Mohan, M. Gillin, and S. Krishnan, “Correlation between internal fiducial tumor motion and external marker motion for liver tumors imaged with 4D-CT,” *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 67, pp. 630–8, Feb. 2007.
- [24] A. Kirilova, G. Lockwood, P. Choi, N. Bana, M. a. Haider, K. K. Brock, C. Eccles, and L. a. Dawson, “Three-dimensional motion of liver tumors using cine-magnetic resonance imaging,” *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 71, pp. 1189–95, July 2008.
- [25] Y. Seppenwoolde, W. Wunderink, S. R. Wunderink-van Veen, P. Storchi, a. Méndez Romero, and B. J. M. Heijmen, “Treatment precision of image-guided liver SBRT using implanted fiducial markers depends on marker-tumour distance,” *Physics in medicine and biology*, vol. 56, pp. 5445–68, Sept. 2011.

- [26] W. Kilby, J. R. Dooley, G. Kuduvalli, S. Sayeh, and C. R. Maurer, "The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010.," *Technology in cancer research & treatment*, vol. 9, pp. 433–52, Oct. 2010.
- [27] A. Buehler, S.-K. Ng, Y. Lyatskaya, D. Stsepankou, J. Hesser, and P. Zygmanski, "Evaluation of clip localization for different kilovoltage imaging modalities as applied to partial breast irradiation setup," *Medical Physics*, vol. 36, no. 3, p. 821, 2009.
- [28] C. W. Thomas, A. M. Nichol, J. E. Park, J. F. Hui, A. a. Giddings, S. Grahame, and K. Otto, "An anthropomorphic phantom study of visualisation of surgical clips for partial breast irradiation (PBI) setup verification.," *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 90, pp. 56–9, Jan. 2009.
- [29] D. P. Gierga, M. Riboldi, J. C. Turcotte, G. C. Sharp, S. B. Jiang, A. G. Taghian, and G. T. Y. Chen, "Comparison of target registration errors for multiple image-guided techniques in accelerated partial breast irradiation.," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 70, pp. 1239–46, Mar. 2008.
- [30] D. W. Weed, D. Yan, A. a. Martinez, F. a. Vicini, T. J. Wilkinson, and J. Wong, "The validity of surgical clips as a radiographic surrogate for the lumpectomy cavity in image-guided accelerated partial breast irradiation.," *International journal of radiation oncology, biology, physics*, vol. 60, pp. 484–92, Oct. 2004.
- [31] S. Song, K. M. Yenice, M. Kopec, and S. L. Liauw, "Image-guided radiotherapy using surgical clips as fiducial markers after prostatectomy : a report of total setup error, required PTV expansion, and dosimetric implications.," *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, vol. 103, pp. 270–4, May 2012.
- [32] C. Shi, N. Papanikolaou, yulong yan, xuejun weng, and hongyu jiang, "Analysis of the sources of uncertainty for edr2 film-based imrt quality assurance," *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, vol. 7, no. 2, 2006.